Untersuchungen über die chronische Toxizität von 1, 2, 4-Butantriol im Vergleich zu Glyzerin DAB 6, Lutrol 9 und 1, 2-Propylenglykol bei oraler Zufuhr an der Ratte

Maria Schlüter

Druck: Anneliese Schubert, München 5, Corneliusstraße 21, Telefon 21777

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555205_0091

AUS DEM GEWERBEHYGIENISCH-PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT
DER BADISCHEN ANILIN- UND SODA-FABRIK AG.
LUDWIGSHAFEN AM RHEIN
Leiter: Professor Dr. H. OETTEL

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE CHRONISCHE TOXIZITÄT VON 1, 2, 4-BUTANTRIOL IM VERGLEICH ZU GLYZERIN DAB 6, LUTROL 9 UND 1, 2-PROPYLENGLYKOL BEI ORALER ZUFUHR AN DER RATTE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Maria Schlüter

aus Haltern i. W.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

München 1958

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. Dr. A.W. FORST
Dekan: Professor Dr. W. BÜNGELER

Tag der mündlichen Prüfung: 17.7.1958

INHALTSÜBERSICHT

A. EINLEITUNG 5

B. SCHRIFTTUM 6

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN 18

I. Fütterungsversuche 20

1. Versuch
Teilversuch a 21
Teilversuch b 24

2. Versuch
Teilversuch a 27
Teilversuch b 30

II. Trinkversuche 33

1. Versuch 34

2. Versuch 42

III. Sondierungsversuche

1. Versuch 46

2. Versuch 49

IV. Diureseversuche 50

D. DISKUSSION 53

E. ZUSAMMENFASSUNG 61

F. LITERATURVERZEICHNIS 63

A. EINLEITUNG

Der von WAGNER 1894 (72) erstmalig synthetisierte dreiwertige Alkohol 1,2,4-Butantriol, der später nach einem von REPPE (53) in der Badischen Anilin- und Soda-Fabrik AG. entwickelten Verfahren in grossen Mengen zugänglich wurde, besitzt eine Reihe von günstigen physikalisch-chemischen Eigenschaften, die seine Verwendung als Ersatzmittel für Glyzerin auch in pharmazeutischen Zubereitungen nahelegen.

So kommt es, dass in den letzten Jahren zahlreiche Untersuchungen über die biologische Verträglichkeit dieser Verbindung durchgeführt wurden, die alle in dem von Prof. LOESER geleiteten Pharmakologischen Institut der Universität Münster i. W. stattfanden (3-11, 34-35, 42-43, 45, 54). Als Ergebnis dieser Studien stellten die Autoren eine weitgehende toxikologische Übereinstimmung von 1,2,4-Butantriol und Glyzerin heraus und vertraten die Ansicht, dass ein Ersatz von Glyzerin durch 1,2,4-Butantriol auf pharmazeutischem Gebiete bedenkenlos sei.

Da jedoch auf Grund einiger Vergiftungsfälle nach Genuss von Äthylenglykol und anderen niedermolekularen Glykolen (z.B. DOTZAUER, 18) die Anwendung von mehrwertigen Alkoholen beim Menschen zurückhaltend beurteilt wird (65; MEYER, 44), erschien eine neuerliche Prüfung der Wirkungen von 1,2,4-Butantriol im Tierexperiment besonders bei langdauernder Zufuhr höherer Dosen wünschenswert. Daher soll in der vorliegenden Arbeit durch Rattenversuche die Frage geklärt werden, ob 1,2,4-Butantriol in höherer Dosierung bei chronischer oraler Applikation an Stelle von Glyzerin eingesetzt werden kann. Gleichzeitig soll erörtert werden, welche Unterschiede in der chronischen oralen Toxizität von 1,2,4-Butantriol und Lutrol 9=Polyäthylenglykol 400 sowie 1,2, Propylenglykol bestehen.

B. SCHRIFTTUM

1. 1,2,4-Butantriol

Die wichtigsten Angaben über die Eigenschaften und vielseitigen Verwendungsmöglichkeiten des 1,2,4-Butantriol finden sich im MERKBLATT der Badischen Anilin- und Soda-Fabrik (1). Neben seinem Einsatz als Feuchthaltemittel für Tabak wird es in der Kosmetik und Pharmazie als Lösungs- und Gleitmittel für äusserliche Applikation benutzt und vermag hierbei Glyzerin zu ersetzen.

Die sehr wichtige Frage der Verträglichkeit bei oraler und parenteraler Zufuhr wurde vor etwa sechs Jahren von LOESER und Mitarbeitern aufgegriffen und in einer Reihe von Arbeiten geprüft (z.B. BORNMANN 3-9; BORNMANN u.M. 10; KOPF u.M. 34,35; LOESER u.M. 42,43). Aus diesen Untersuchungen geht die geringe Toxizität hervor, die die Substanz bei Applikation der von den Autoren verwendeten Dosen im Tierversuch besitzt und die sich nur unwesentlich von der Giftigkeit des Glyzerins unterscheidet.

Im akuten Versuch führten orale und subcutane Gaben von 0.1 - 0.5 ccm/kg der Reinsubstanz zu keiner sichtbaren Veränderung im Verhalten der Versuchstiere. Nach Steigerung der Dosis auf 1.0-2.0 ccm/kg trat nach subcutaner Injektion im Urin ein roter Farbstoff auf, der als Hämoglobin identifiziert wurde (BORNMANN u.M. 10), nach oraler Verabreichung aber nicht nachgewiesen werden konnte.

Die mittlere tödliche Dosis (LD_{50}) nach einmaliger oraler Applikation betrug bei der Maus 23.31 ccm/kg (Glyzerin: 30.21 ccm/kg). Dosen von 10.0 - 18.0 ccm/kg 1,2,4-Butantriol führten nach etwa 30 Minuten zu Trägheit, Bauchlage usw. Bei Zufuhr subletaler Mengen bildeten sich die Symptome nach 4-5 Stunden zurück. Tödlich vergiftete Tiere zeigten Hyperreflexie und gingen im Streckkrampf zugrunde. Urin- oder Organveränderungen fehlten. (BORNMANN u.M., 10).

Beim Menschen riefen orale Gaben von 1.0 bzw. 2.0 ccm 1,2,4-Butantriol als 50 %ige Lösung während und nach dreitägiger Zufuhr weder Veränderungen des Allgemeinzustandes noch des Urins hervor (BORNMANN

u.M., 10; KOPF u.M., 35). In einem 34-Tage-Versuch wurden 5.0 bzw. 10.0 ccm einer 50 %igen Lösung täglich oder in Abständen von 3-4 Tagen getrunken. Auch hier waren keine Auffälligkeiten festzustellen (KOPF u.M., 35). Nach vierwöchiger Verwendung einer Zahnpasta, die 44% 1,2,4-Butantriol enthielt, entstanden weder Störungen des Allgemeinbefindens noch Nierensymptome noch örtliche Reizwirkungen.

Einmalige (Ratte 0.5 ccm; Meerschweinchen 1.0 ccm; Hund 5.0 ccm) und wiederholte (Ratte: 12-malige Zufuhr von 0.5 ccm) rektale Applikation (KOPF u.M., 34,35) beeinflusste weder das Allgemeinbefinden noch den Urin noch die Organe der Versuchstiere. Dagegen liess sich in allen Fällen wie nach Verabreichung gleicher Mengen Glyzerin eine vermehrte Tätigkeit des unteren Dickdarms, also eine Abführwirkung nachweisen. Dieser Effekt kam auch dann zustande, wenn der Enddarm leer war und der Kot aus höheren Darmabschnitten herangeführt werden musste. Der Darm zeigte gelegentlich Hyperämie nach Applikation von 1,2,4-Butantriol und Glyzerin. Im Schleim des Rektums fanden sich einige Leukozyten und abgeschilferte Epithelien, wie sie nach rektalen Gaben von physiologischer NaCl-Lösung ungewöhnlich sind. Als Ursache für diese Veränderung kommt die drastische Darmentleerung oder die lokale Reizwirkung der Substanzen in Frage (BORNMANN u.M., 10).

Die Wirkung von 1,2,4-Butantriol auf die Darmtätigkeit wurde auch am isolierten Enddarm nach Magnus geprüft. Zugabe von 0.33 ccm der Reinsubstanz pro 50.0 ccm Tyrodelösung bewirkte ähnlich wie Glyzerin nach vorübergehender Senkung des Darmtonus und Beruhigung der Darmbewegungen oft (in schwächeren Konzentrationen regelmässig) eine erhöhte Tätigkeit (BORNMANN u.M., 10; KOPF u.M., 34). Am isolierten Dünndarm blieb 1,2,4-Butantriol bei Konzentrationen von 1:800 wirkungslos; höhere Konzentrationen riefen eine starke Tonusabnahme hervor. Die Pendelbewegungen waren zunächst erhalten, erloschen jedoch bei Konzentrationen von 1:80 vollständig und kehrten nach Prostigmingaben zurück (BORNMANN u.M., 10).

Über die chronische Toxizität liegen folgende Versuche vor (KOPF u.M., 35):

Je 20 Ratten wurden 44 Tage lang täglich 1.0 ccm/100 kg Körpergewicht

einer 1.0 bzw. 5.0 bzw. 10.0 bzw. 20.0 %igen Lösung von 1,2,4-Butantriol (= 0.1 bzw. 0.5 bzw. 1.0 bzw. 2.0 ccm/kg der Reinsubstanz) mit der Schlundsonde zugeführt. 20 Tiere erhielten Glyzerin in einer Dosis von 1.0 ccm/100 g Körpergewicht einer 20 %igen Lösung (= 2.0 ccm/kg der Reinsubstanz). Daneben wurden je 100 Ratten mit 0.5 bzw. 1.0ccm einer 50 %igen Lösung von 1,2,4-Butantriol (= 0.25 und 0.5 ccm der Reinsubstanz) bzw. 1.0 ccm einer 50 %igen Lösung Glyzerin (= 0.5 ccm der Reinsubstanz) zweimal wöchentlich für die Dauer von insgesamt 152 Tagen behandelt (Applikation mittels Schlundsonde). In beiden Fällen ergab sich übereinstimmend eine stetige Zunahme des Körpergewichtes. Das Allgemeinverhalten war ungestört. Hinsichtlich der Sterblichkeit bestand zwischen den 1,2,4-Butantriol- und den Glyzerin-Tieren kein Unterschied. Die histologische Untersuchung der Organe (Leber, Niere, Gehirn , Darm, Harnblase) war ohne Besonderheiten. Ein Einfluss der Substanz auf die endokrinen Drüsen, den Glykogengehalt der Leber, das Blutbild, das Knochensystem und die Zähne war nicht festzustellen.

Nach MEYER (45) hatte eine zwölfmonatige, in Abständen von 4-6 Tagen durchgeführte Sondierung von 1.0 ccm/100 g Körpergewicht einer 50 %igen Lösung von 1,2,4-Butantriol (= 5.0 ccm/kg der Reinsubstanz) keine Organschädigung zur Folge.

4 Hunde erhielten 4 Monate lang wöchentlich 2.0 ccm/kg einer 50 %igen Lösung von 1,2,4-Butantriol (= 1.0 ccm/kg der Reinsubstanz) per os. 2 Tieren wurden dieselben Mengen Glyzerin zugeführt. Nach der 8.Fütterung wurde eine Behandlungspause von 14 Tagen eingeschoben. Während der Versuchszeit blieb das Gewicht der ausgewachsenen Hunde konstant, während das Gewicht der noch in der Entwicklung begriffenen Tiere stetig zunahm. Urin- und Organuntersuchungen waren ohne Besonderheiten (KOPF u.M., 35).

Die diuretische Wirkung von 1,2,4-Butantriol studierten BORNMANN und RITTER (11). Da bei parenteraler Applikation der Substanz kein diuretischer Effekt zu beobachten war, wurden die Dosen oral gegeben. Ratten erhielten 1.0 bzw. 5.0 ccm/kg der Reinsubstanz mit der Schlundsonde. Die so erzielte diuretische Wirkung übertraf den Effekt gleicher Dosen von Glyzerin und 1,2-Propylenglykol, blieb dagegen hinter der Diäthylenglykol-Wirkung zurück. In einem anderen Versuch wurde den Ratten 50.0 ccm/kg einer 10.0 bzw. 20.0 %igen Lösung von 1,2,4-Butantriol (= 5.0

bzw. 10.0 ccm/kg der Reinsubstanz) appliziert. In diesen Verdünnungen (physiologische NaCl-Lösung) wirkte 1,2,4-Butantriol schwächer harntreibend als 1,2-Propylenglykol und Diäthylenglykol, jedoch wiederum stärker als Glyzerin. Die Frage, auf welchem Wege die Harnflut zustandekommt, wurde von RITTER (54) untersucht. Er verabreichte zusammen mit der diuretisch wirkenden Substanz kleine Dosen von Hypophysenhinterlappenextrakt und erzielte so eine Hemmung der Diurese. Die diuretische Wirkung von 1,2,4-Butantriol ist demnach offenbar die Folge einer mangelnden Rückresorption von Flüssigkeit in der Niere (BORNMANN u.M.,11).

Nach BORNMANN (9) ist die antikonvulsive Wirkung von 1,2,4-Butantriol gegenüber experimentellen Cardiazolkrämpfen wie bei Glyzerin nur unsicher. Der zentraldämpfende Effekt ist demnach schwächer als bei anderen mehrwertigen Alkoholen.

Eine Wirkung auf den Fallefluss war im Rattenversuch nach Applikation von 1,2,4-Butantriol und Glyzerin nicht nachzuweisen (BORNMANN,3).

Nach MEYER (45) wurde die Fertilität von Ratten auch durch relativ langdauernde Applikation hoher Dosen von 1,2,4-Butantriol nicht negativ beeinflusst.

Eingehende Untersuchungen über Resorption und Ausscheidung von 1,2,4-Butantriol liegen nicht vor. Nach BORNMANN u.M. (10) wird der grösste Teil der Substanz nach rektaler Applikation mit dem Kot ausgeschieden.

Bei 1 Hund wurde nach einmaliger oraler Zufuhr von 1.0 ccm/kg 1,2,4-Butantriol rein eine positive Acetonprobe im Urin festgestellt (BORNMANN u.M., 10).

2. Glyzerin

Dieser einfachste dreiwertige Alkohol hat wegen seiner relativen Ungiftigkeit (JOHNSON u.M., 30; PETRI, 49; SCHOLZ, 58) früh am Menschen Verwendung gefunden. Daneben wird er sehr häufig im Tierversuch als Vergleichssubstanz zu anderen Alkoholen benutzt, um als Massstab für die Vertraglichkeit einer Substanz beim Menschen zu dienen.

Bezüglich der tierexperimentellen Untersuchung von Glyzerin sei zunächst auf die im vorhergehenden Kapitel aufgeführten Befunde verwiesen. Darüber hinaus stellten JOHNSON u.M. (30) fest, dass Glyzerin bei Ratten und Hunden über längere Zeiträume hin einen erheblichen Prozentsatz der Kohlehydrate einer bestimmten Normaldiät ersetzen kann, ohne dass irgendwelche Schädigungen zu beobachten waren. Durch Zugabe grösserer Dosen konnten sie sogar eine vermehrte Gewichtszunahme nachweisen. Junge Hunde erhielten 9.0 g/kg täglich fast 1 Jahr lang und blieben frei von pathologischen Veränderungen. Ebenso reaktionslos vertragen wurde die Substanz von 14 jungen Menschen, die 50 Tage lang täglich 110 g Glyzerin einnahmen. HOLCK (26) verabfolgte ausgewachsenen Ratten 11 Wochen lang eine Standard-Diät mit einem Glyzeringehalt von 20.0 %. Die Gewichtskurve unterschied sich nicht von der der Kontrolltiere; Organschädigungen fehlten. Glyzerin wirkte in diesem Versuch insofern als echter Nahrungsersatz, als es die Menge der täglich erforderlichen Standard-Diät um 11% herabsetzte. Diese Feststellung stimmt mit der Angabe von JOHNSON u.M. (30) gut überein, wonach Glyzerin glykogenisierend wirken soll. WHITLOCK u.M. (75) führten an jungen Ratten vergleichende Fütterungsversuche mit Glyzerin und 1,2-Propylenglykol durch, die sich über 20 Wochen erstreckten. In einer Standard-Diät ersetzten sie die Stärke durch Glyzerin bzw. 1,2-Propylenglykol, so dass diese Substanzen 1, 3, 6, 10, 15, 20, 30, 40, 50 und 60 % derGesamtnahrungsmenge ausmachten. Daneben wurden in einer 2. Versuchsreihe 30% der Kohlehydrate der etwas modifizierten Standard-Diät durch beide Substanzen ersetzt. Schliesslich erhielten Ratten Glyzerin und 1,2-Propylenglykol in Mengen, die dem Kalorienwert von etwa 30% der Standard-Diät entsprachen. Bis zu einer Substanzkonzentration von 30% wuchsen die Glyzerin- und 1,2-Propylenglykol-Tiere normal heran. 30% beeinflusste das Wachstum der Glyzerin-Ratten

kaum, während die Propylenglykol-Tiere in ihrer Entwicklung gehemmt wurden. Bei höheren Propylenglykol-Konzentrationen starben junge Ratten innerhalb weniger Tage, während die entsprechenden Glyzerin-Tiere zwar ein verlangsamtes Wachstum zeigten, in der Mehrzahl jedoch den Versuch überlebten. Halberwachsene Ratten tolerierten grössere Mengen von 1,2-Propylenglykol, ohne jedoch den Entwicklungsgrad der Glyzerin-Tiere zu erreichen. Bei alternierendem Zusatz von 30% Glyzerin bzw. 1,2-Propylenglykol zur Nahrung nahm das Wachstum während der Glyzerin-Periode zu, während der 1,2-Propylenglykol-Periode dagegen ab. Allerdings erhielten die Glyzerin-Tiere pro Futtereinheit mehr kalorische Einheiten als die 1,2-Propylenglykol-Ratten. Die Lebern von Ratten, die mit Glyzerin gefüttert worden waren, liessen einen höheren Glyzeringehalt erkennen. Die Zahl der Nachkommen war grösser, wenn die Ratten glyzerinhaltige Diät erhalten hatten.

Im chronischen Versuch verabfolgte BORNMANN (4,5,6) Glyzerin mit der Schlundsonde in Dosen, die unter der akut toxischen Dosis lagen, innerhalb bestimmter Zeiträume jedoch eine der akut toxischen Dosis entsprechende Gesamtmenge erreichten. Es konnten keinerlei narkotische Erscheinungen beobachtet werden. Ohne Einfluss auf Gewicht und Allgemeinbefinden der Versuchstiere blieben 1,2,5 und 10 %ige wässrige Glyzerinlösungen, die im sogenannten 'Trinkversuch' 96 Tage lang als einzige Flüssigkeit angeboten wurden. Erst bei einer Konzentration von 20% waren eine vorübergehende Beeinträchtigung des Körpergewichtes und einzelne Todesfälle festzustellen. Dieser Befund spricht nach Meinung des Autors dafür, dass bei Glyzerin im Gegensatz zu Äthylen- und Diäthylenglykol der 'renale Wirkungskomplex' nicht im Vordergrund steht.

Der diuretische Effekt von Glyzerin wurde bereits vor vielen Jahrzehnten nachgewiesen (USTINOWITSCH, 70). Er ist besonders ausgeprägt nach parenteraler Verabreichung der Substanz, wird aber auch bei oraler Zufuhr deutlich. So bewirkten z.B. 4,0 ccm/kg eine prompte Harnvermehrung auf das Acht- bis Neunfache der Normalwerte (SCHÜBEL, 60). Auch JOHNSON u.M. (30) erzielten mit hohen Glyzerindosen bei Ratten und Hunden eine diuretische Wirkung. Es muss jedoch betont werden, dass dem Glyzerin im Vergleich zu den meisten anderen mehrwertigen Alkoholen eine wesentlich schwächere harntreibende Eigenschaft zukommt. (BORNMANN, 4,5,6; BORNMANN u.M., 11).

Während Glyzerin bei parenteraler Applikation Hämolyse erzeugt, fehlt dieser Effekt -wie bei den anderen mehrwertigen Alkoholen mit Ausnahme von 1,3-Butandiol- nach oraler Verabfolgung (BORNMANN, 4,5,6,7).

Die Resorption der Substanz vom Darm aus erfolgt prompt. 40-50% werden durch die Nieren ausgeschieden, während ein Teil im Körper verbrannt bzw. zu Glykogen verarbeitet wird (SCHÜBEL, 60). Wie Äthylenglykol (DILLE, 16) wird auch Glyzerin teilweise zu Oxalsäure abgebaut (HAAG u.M., 20), ohne dass jedoch dieser Veränderung eine wesentliche toxikologische Bedeutung zukommt.

3. Lutrol 9

In seiner chemischen Zusammensetzung und seinen Eigenschaften entspricht Lutrol 9 dem Polyäthylenglykol (PÄG.) 400 der amerikanischen Pharmakopöe (MERKBLATT über Lutrol 9 der Badischen Anilin- und Soda-Fabrik AG., 2).

Wie PÄG. 200 und 600 (MEYER u.M., 46) besitzt auch PÄG.400 bei einmaliger Verabfolgung eine sehr geringe Toxizität (SMYTH u.M. 66). Die LD_{50} (orale Zufuhr an der Ratte) beträgt 30-40 ccm/kg (SMYTH u.M., 67).

Bei chronischer oraler Verabreichung zeichnet sich die Substanz ebenfalls durch eine gute Verträglichkeit aus. SMYTH u.M. (68) ersetzten bei männlichen und weiblichen Ratten 2,4,8,16 und 24% einer Standard-Diät durch PÄG.400 und führten diese Nahrung 90 Tage lang zu. Während bei den niederen Konzentrationen keinerlei Veränderungen zu beobachten waren, kam es bei 16% PÄG.-Gehalt zu einer Abnahme des Körpergewichtes und bei den Tieren, die 24% PÄG 400 erhielten, zu einer Gewichtserhöhung von Leber und Niere. In einem zweiten Rattenversuch versetzten die gleichen Autoren 2 Jahre lang die Standard-Diät mit 1,2,4 und 8% PÄG.400. In diesem Zeitraum wich die Sterblichkeit der Versuchstiere von der der Kontrollratten nicht ab. Die männlichen Tiere, denen eine Substanzkonzentration von 4 und 8% appliziert wurde, waren in ihrem Wachstum gegenüber den Normalratten gehemmt. Im

übrigen ergaben sich keine Symptome, die auf eine toxische PÄG.-Wirkung zu beziehen waren.

In einem einjährigen Versuch erhielten 4 Hunde PÄG.400, das der Diät in einer Konzentration von etwa 2% beigemischt war. Das genaue Studium des Körpergewichtes, des Blutbildes, der Leberfunktion, derNierengewichte, der Prothrombinzeit, des Serumharnstoffs und der alkalischen Serumphosphatase liess keinerlei Abweichungen vom Normalbild erkennen (SMYTH u.M., 68).

SMYTH u.M. (67) fügten PÄG.400 90 Tage lang dem Trinkwasser von Ratten in Konzentrationen von 4% und 16% zu; das entsprach einer täglichen Substanzzufuhr von 5 bzw. 11-20 g/kg. Die Tiere, die die 4 %ige Lösung zu sich nahmen, blieben ohne Besonderheiten, während sich nach Applikation der 16 %igen Zubereitung eine Wachstumshemmung einstellte. Zwei Drittel der Versuchstiere gingen ein; sie wiesen Nekrosen der Nierentubuli auf. Die überlebenden Ratten waren grösstenteils frei von Nierenschädigungen. In einem Parallelversuch benutzten die Autoren eine andere PÄG.-Charge. Sie verabreichten Konzentrationen von 4% (= 7.5 g/kg der Reinsubstanz pro Tag), 8% (=20.0 g/kg der Reinsubstanz pro Tag) und 16%. Die 4 und 8%igen Lösungen bewirkten eine leichte Reduktion des Nierengewichtes gegenüber den Kontrolltieren, während die Konzentration von 16% PÄG.400 alle Tiere innerhalb von 13 Tagen tötete.

Wie die meisten mehrwertigen Alkohole besitzt auch PÄG.400 bei oraler Verabreichung keinen hämolytischen Effekt (BRITTINGER, 13).

Aus dem Darm wird PÄG.400 relativ rasch aufgenommen. So resorbierten z.B. nüchterne Ratten im Laufe von 5 Stunden 62% der in 25 %iger Lösung verabreichten PÄG.-Dosis (SHAFFER u.M., 64). Die Verteilung der Substanz findet in der extrazellulären Körperflüssigkeit statt (SHAFFER u.M., 63). Nach Angabe amerikanischer Forscher wird PÄG.400 innerhalb von 1-2 Tagen durch Ausscheidung mit dem Urin (CARPENTER u.M., 15; SHAFFER u.M., 64) und -in geringerem Ausmass- durch Abbau im intermediären Stoffwechsel (SHAFFER u.M., 64) eliminiert. Es muss allerdings hervorgehoben werden, dass der Nachweis der hypothetischen Abbauprodukte bisher noch nicht erbracht wurde. Neuere Untersuchungen konnten demgegenüber zeigen, dass PÄG.400 oder ein Abbauprodukt

polyäthylenglykolartiger Natur nach einmaliger und wiederholter oraler Applikation höherer Dosen mehrere Tage lang im strömenden Blut und wochenlang im Urin nachweisbar ist (BRITTINGER, 13; SCHÜTZ, 61). Diese Befunde machen somit eine temporäre Retention der Verbindung im Körper wahrscheinlich, ohne dass jedoch dadurch Organschädigungen verursacht zu werden scheinen Eine kumulative Wirkung von PÄG.400 wurde nicht beobachtet (SMYTH u.M., 66).

4. 1,2-Propylenglykol

In der umfangreichen Literatur wird diesem Produkt allgemein eine auffallende Ungiftigkeit zuerkannt, die es sehr geeignet für medizinische Verwendung erscheinen lässt (z.B. BRAUN u.M.,12; FISCHER u.M., 19; HOLCK, 26; KESTEN u.M., 31,32; LATVEN u.M.,37; LAUG u.M.,38; LEHMAN u.M.,39; RUDNEY, 56; WEATHERBY u.M.,74). Diese niedrige Toxizität soll vor allem mit der benachbarten Stellung der Hydroxylgruppen im 1,2-Propylenglykol-Molekül zusammenhängen, wodurch die Molekularstruktur 'aufgelockert' wird und ein Abbau im Organismus erleichtert werden soll (FISCHER u.M., 19; SCHOLZ, 58,59).

Bei einmaliger oraler Applikation an der Ratte beträgt die LD_{50} 21.0 ccm/kg (LAUG u.M.,38) bzw. 33.5 g/kg (WEATHERBY u.M.,74).

Zur Prüfung der subakuten bzw. chronischen Verträglichkeit wurden folgende Versuche unternommen:

HANZLIK u.M. (23) ersetzten bei heranwachsenden Ratten in einer Standard-Diät 25% (= etwa 8.0 ccm/kg pro Tag der Reinsubstanz) bzw. 50% (= etwa 50 ccm/kg pro Tag der Reinsubstanz) bzw. 75% bzw. 100% der Kohlenhydrate durch 1,2-Propylenglykol. Bei Substanzkonzentrationen von 25 und 50% nahmen die Tiere zwar an Gewicht zu, blieben jedoch zunächst etwas hinter den Kontrollratten zurück. Dieser Unterschied war später allerdings nicht mehr nachweisbar. 50% 1,2-Propylenglykol hemmte die Entwicklung stärker. Das erste Tier ging bei dieser Zubereitung 5 Monate nach Versuchsbeginn ein und zeigte mässige Leberzelldegeneration mit Karyolysen und degenerative Zellveränderungen in den Nierentubuli. Zwei Tiere, die getötet wurden, unterschieden sich pathologisch-anatomisch nicht von den Kontrollen. Bei 75% Propylenglykolge-

halt war der Gewichtsanstieg nur minimal. 100 %iger Ersatz der Kohlehydrate durch die Versuchssubstanz bewirkte Gewichtsstillstand und den Tod der Ratten nach 4 Wochen. In einem Kontrollversuch wurde 1,2-Propylenglykol 5 Monate lang mit der Schlundsonde appliziert und zwar in einer Dosis von 12.8 % der jeweils verzehrten Futtermenge. Die Standard-Diät enthielt während dieser Periode nur 75% der normalen Kohlehydratmenge. Es zeigte sich, dass die mit 1,2-Propylenglykol gefütterten Ratten eine grössere mittlere Gewichtszunahme aufwiesen als die Kontrolltiere. Als Ursache dafür kommt der höhere kalorische Wert von 1,2-Propylenglykol gegenüber der gleichen Menge Kohlehydrate in Frage. Nach Angabe der gleichen Untersucher (24) tolerierten Ratten 24% 1,2-Propylenglykol in ihrer Diät, wuchsen aber langsamer heran als die Kontrolltiere. Diese Hemmung war aber weniger auf eine toxische Wirkung der verabreichten Substanz als auf eine geringere Futteraufnahme zurückzuführen, die durch den unangenehmen Geschmack der Diät zustandekam. Wurde nämlich die Nahrungsaufnahme bei Versuchs- und Kontrolltieren gleich gehalten und bei den Versuchsratten ein Teil der Kohlehydrate durch 1,2-Propylenglykol ersetzt, so wuchsen letztere schneller heran und erreichten ein höheres Gewicht als die Vergleichstiere. Zur Erklärung dieses Befundes muss wiederum die höhere Kalorienzahl von 1,2-Propylenglykol gegenüber der hier verwendeten Glucose herangezogen werden.

Bezüglich der von WHITLOCK u.M. (75) durchgeführten Fütterungsversuche sei auf die Besprechung von Glyzerin verwiesen.

DOERR u.M. (17) erzielten erst durch orale Applikation relativ hoher Dosen (3.0 ccm/kg Einzeldosis, 25 ccm/kg Gesamtdosis) über längere Zeit hin (27-29 Tage) sichtbare Organveränderungen. Diese pathologischen Befunde bestanden in Nephrose II. Grades (nach FAHR), geringer Verfettung der Henleschen Schleifen, seröser Hepatitis, staubförmiger Verfettung der Kupfferschen Sternzellen, trüber Schwellung des Herzmuskels, geringer Ganglienzellentartung im Gehirn, Exsikkose der Unterhaut etc.

Im Trinkversuch wurde 1,2-Propylenglykol von verschiedenen Autoren geprüft. SEIDENFELD u.M. (62) verabreichten jungen Ratten 140 Tage lang eine 1 bzw. 2 bzw. 5 bzw. 10 %ige wässrige Lösung von 1,2-Propylenglykol als Trinkflüssigkeit und fanden keinen Unterschied in Wachs-

tum und Gewichtszunahme gegenüber den Kontrolltieren. Die Tiere nahmen bei diesen Untersuchungen 1.6 bzw. 3.68 bzw. 7.70 bzw. 13.2 g/kg der Reinsubstanz pro Tag zu sich. Versuche mit höheren Propylenglykol-Konzentrationen scheiterten daran, dass die Tiere die Lösung nicht tranken.

Junge Ratten, denen als einzige Flüssigkeit eine 5 %ige Lösung von 1,2-Propylenglykol angeboten wurde, wuchsen in normalem Ausmass heran und reiften aus. Die Substanz wurde auch von solchen Tieren gut vertragen, deren Leber und Nieren vorher geschädigt worden waren (HUNT, 28). KESTEN u.M. (31) verabreichten 1,2-Propylenglykol ebenfalls im Trinkwasser. Ratten erhielten 0.5 bzw. 1 bzw. 3 bzw. 5 %ige Zubereitungen, ohne dass Organschädigungen beobachtet werden konnten.

Nach LEHMAN u.M. (39) werden beim Hund 2.0 ccm/kg einer 50 %igen 1,2-Propylenglykol-Lösung vom Darm prompt resorbiert. Die maximale Blutkonzentration ist nach Ablauf von 30 Minuten erreicht. Dosen von 8 und 12 ccm/kg benötigten dagegen 2-4 Stunden für die Resorption. Die resorbierende Kraft des Magens war relativ gering.

Auch van WINKLE (76) studierte die gastrointestinale Resorption von 1,2-Propylenglykol. Niedrige Substanzkonzentrationen wurden rascher aufgenommen als höhere. Die Resorption nahm in dem Verhältnis ab, in dem die absolute Glykolmenge in einer bestimmten Darmregion zunahm. Eine hohe Propylenglykol-Konzentration im Blut hemmte die Resorption erheblich.

Bei rektaler Zufuhr besitzt 1,2-Propylenglykol eine gewisse Reizwirkung (HANZLIK u.M., 21); dieser lokale Reizeffekt wird auch bei anderer Applikationsart deutlich (HANZLIK, 22).

Weder bei der Ratte noch bei der Maus trat eine Hämoglobinurie auf, wenn sehr hohe, ja sogar tödliche Dosen von 1,2-Propylenglykol auf oralem Wege zugeführt wurden (BORNMANN, 7; LEHMAN u.M., 39).

Eine diuretische Wirkung ist vorhanden. Sie ist grösser als der harntreibende Effekt des Glyzerins (BORNMANN u.M., 11; LEHMAN u.M., 39; van WINKLE, 76).

Über das Schicksal von 1,2-Propylenglykol im Körper ist bekannt, dass ein bestimmter, etwas variabler Prozentsatz im Urin ausgeschieden wird

(HANZLIK u.M., 23; LEHMAN u.M., 39; WHITLOCK u.M., 75), eventuell mit Glucuronsäure gepaart (MIURA, 47). Es ist als sicher zu betrachten, dass daneben auch die Ausscheidung mit dem Speichel (HANZLIK u.M., 23) und der Abbau der Substanz im Stoffwechsel eine Rolle spielen. Nach LEHMAN u.M. (39) soll bei diesem Abbau immer eine von der Dosis unabhängige, konstante Menge zerstört werden. Als Oxydationsprodukte kommen in Frage Brenztraubensäure und Milchsäure (HANZLIK, 21; SCHOLZ, 58,59). Schliesslich ist die Möglichkeit eines Umbaus von 1,2-Propylenglykol in Glykogen bekannt (HANZLIK u.M., 24; HUNT, 29; SALTER u.M., 57), so dass die Substanz einen echten Nährwert besitzt und darin dem Glyzerin und dem Äthylenglykol gleicht (LAUG u.M., 38).

1,2-Propylenglykol ist ohne Einfluss auf den Grundumsatz und den respiratorischen Quotienten (HANZLIK u.M., 24).- Eine Umwandlung in Oxalsäure spielt bei diesem Produkt keine Rolle (z.B. HANZLIK u.M., 21).

Über eine Kumulation von 1,2-Propylenglykol im Körper ist bisher nichts bekannt geworden (SEIDENFELD u.M., 62; QUADBECK, 52). Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass vor einigen Jahren von offizieller Seite (65) angeregt wurde, neue Untersuchungen zum endgültigen Ausschluss dieser Möglichkeit durchzuführen.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Versuchssubstanzen:

1. 1,2,4-Butantriol rein (Hersteller: BASF).
Die chemische Formel dieses als Testsubstanz verwendeten Produktes lautet: $HOH_2C\text{-}CHOH\text{-}CH_2\text{-}CH_2OH$.

Nach dem MERKBLATT über 1,2,4-Butantriol der BASF (1) ist die Verbindung durch folgende Eigenschaften gekennzeichnet:

Es ist eine wasserklare, ölige und süss schmeckende Flüssigkeit.
Das spezifische Gewicht beträgt

$$D\,\frac{20^{o}}{4^{o}} = 1,19.$$

Als dreiwertiger Alkohol steht es in seinen physikalisch-chemischen Eigenschaften dem Glyzerin nahe. Beim Vergleich beider Substanzen sind folgende Punkte zu beachten:

a) Die Viskosität ist etwas höher als die Viskosität von Glyzerin,

b) die Hygroskopizität ist mit der Hygroskopizität von Glyzerin identisch,

c) bei Mischung mit Wasser liegt der Erstarrungspunkt tiefer als bei entsprechenden Mischungen von Glyzerin mit Wasser,

d) die Löslichkeit entspricht weitgehend der Löslichkeit von Glyzerin. Es mischt sich wie dieses in jedem Verhältnis mit Wasser und den niederen Alkoholen (Methanol, Äthylalkohol, Propylalkohol), dagegen nicht oder nur beschränkt mit anderen organischen Lösungsmitteln (Äther, Chloroform, Petroläther, Essigester, Benzol).

2. Lutrol 9 (Hersteller: BASF).
Nach dem MERKBLATT über Lutrol der BASF (2) handelt es sich dabei um ein gereinigtes Polyäthylenoxydkondensationsprodukt (Polyäthylenglykol, PÄG.) mit einem Molekulargewicht von etwa 400. Es ist mit dem PÄG.400 der amerikanischen PHARMAKOPÖE (50)

identisch. Seine Kennzahlen sind:

Spezifisches Gewicht $D\frac{20^{o}}{4^{o}}$ = von 1.110-1.140
pH = 5-7

3. Glyzerin DAB 6.
84-87, im Mittel 85%ige wässrige Lösung von Glyzerin.

4. 1,2-Propylenglykol (Hersteller: BASF).
Nach Mitteilung des Herstellers entspricht es den Forderungen der amerikanischen PHARKMAKOPÖ (50). Demnach beträgt sein Molekulargewicht 76.09 und sein spezifisches Gewicht

$$D\frac{20^{o}}{4^{o}} = 1.035\text{-}1.037$$

Versuchstiere: Albino Ratten beiderlei Geschlechts, verschiedenen Alters und Gewichtes. Gesamtzahl der verwendeten Tiere: 602. Wenn nicht anders angegeben, wurden sie unter den üblichen Laboratoriumsbedingungen gehalten.

I. Fütterungsversuche

Methodik:

Es wurden junge Ratten mit einem durchschnittlichen Anfangsgewicht von 50-70 g verwendet. Ihre Nahrung bestand aus Pfefferminztee, der ad libitum verabreicht wurde, und einer Standard-Diät, sogenannte Stärke-Burn-Diät folgender Zusammensetzung:

Substanzgehalt (g)		Kohlehydratgehalt (g)
Stärke	65.0	65.0 (= 100%)
Weizenvollmehl	20.0	13.6 (= 68%)
Trockenvollmilch	20.0	7.4 (= 37%)
Casein	9.0	-
Hefe	5.0	-
$CaCO_3$	0.5	-
NaCl	0.5	-
	120.0	86.0

Somit machten die Kohlehydrate 86.0 g = 72 % des Gesamttrockenfutters aus (Werte nach ZIEGELMEYER, 78). Die täglich verabreichte Trockenfuttermenge betrug 20% des durchschnittlichen Körpergewichtes der Versuchstiere.

Die einzelnen Bestandteile der Stärke-Burn-Diät wurden in trockenem Zustande in einer Mischmaschine durchmischt. Um eine ausreichende Konsistenz des sonst völlig trockenen Futters zu gewährleisten und ein allzu starkes Verstreuen durch die Tiere zu verhindern, wurde unmittelbar vor der Fütterung 1/3 des Trockengewichtes an Wasser zugegeben und manuell mit dem Futter verknetet. Die von den Ratten nicht verzehrten Futterreste wurden täglich gesammelt, zurückgewogen und unter Abzug des Wasserzusatzes (1/4 der zurückgewogenen Menge) berechnet. Einmal wöchentlich erhielt jede Tiergruppe eine Handvoll grünen Salat und etwa 1/10 des durchschnittlichen Körpergewichtes an roher Leber. Diese Zusätze wurden von den Tieren jeweils sofort restlos gefressen und nicht in die Berechnung der verbrauchten Nahrung einbezogen.

In einem verschieden langen Vorversuch erhielten die Tiere die beschriebene Nahrung. Anschliessend wurde ein bestimmter Anteil des Trockenfutters durch die entsprechende Menge der einzelnen Versuchssubstanzen ersetzt.

Während dieser Applikationszeit wurde das Körpergewicht der Tiere wöchentlich bestimmt. In Abständen von je 3 Wochen fand eine Urinkontrolle statt (Sammelurin jeder Gruppe). Dazu kam während des Versuches mindestens 1 Blut-Status. Als Normalwerte für Rattenblut wurden die Angaben aus dem Schrifttum zugrundegelegt (BÜSING u.M., 14; KLIENEBERGER, 33; RODEWALD, 55; VOGEL u.M.,71; WIRTH, 77).

Nach Versuchsende wurden aus jeder Tiergruppe mindestens zwei männliche und zwei weibliche Tiere mit N_2 getötet und wie die während des Versuchs gestorbenen Ratten makro- und mikroskopisch untersucht. Im allgemeinen fand eine histologische Kontrolle folgender Organe statt: Herz, Lunge, Leber, Niere, Nebenniere, (Hoden).

Ergebnisse:

1. Versuch

Teilversuch a: 3 Gruppen zu je 20 Ratten (10 männliche und 10 weibliche Tiere) erhielten in einem 14-tägigen Vorversuch Stärke-Burn-Diät. Anschliessend wurden bei je 1 Gruppe für die Dauer von 70 Tagen 5.0% der Stärke-Burn-Diät (=6.97% der Kohlehydrate) durch Glyzerin bzw. 1,2,4-Butantriol ersetzt, indem 9.23 % der Stärke gegen die Versuchssubstanzen ausgetauscht wurden. 1 Gruppe erhielt weiterhin Stärke-Burn-Diät ohne Zusatz und diente als Kontrolle.

Aufgenommene Substanzmengen:

Die auf Grund der verzehrten Trockenfuttermengen berechneten Tagesdosen von Glyzerin und 1,2,4-Butantriol betrugen durchschnittlich 7.0 g/kg. (Bei der Bestimmung der Futtermengen blieben folgende Fehlerquellen unberücksichtigt: Verlust von Futter durch Verstreuen usw., Beschmutzen des Futters durch Urin und Kot .)

Mortalität :

Substanz	Gesamtzahl d. gest.T. / Gesamttierzahl	Mortalität d. ♂-Tiere: Gesamtzahl	Davon gest.	nach Tagen	Mortalität d. ♀-Tiere: Gesamtzahl	Davon gest.	nach Tagen
Kontrolle	6/20	3	2	4	3	1	32
			1	11		1	39
						1	60
Glyzerin	4/20	2	1	18	2	1	46
			1	25		1	60
1,2,4-Butantriol	16/20	8	1	4	8	3	5
			3	12		1	11
			3	17		1	17
			1	32		1	30
						1	45
						1	59

Symptome:

Die Kontroll- und Glyzerintiere waren unauffällig. Bei den teilweise sehr stark abgemagerten Butantriol-Ratten kam es zu Trägheit und Apathie.

Urinbefunde:

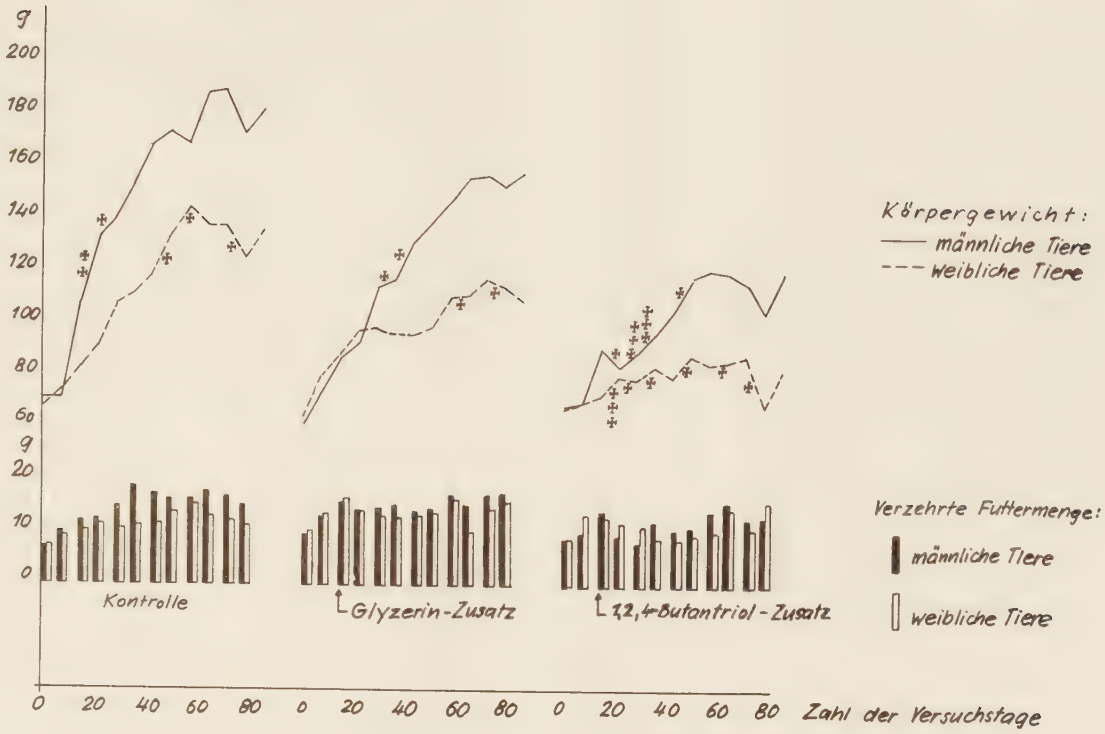
Bei den Kontroll- und Glyzerintieren war gelegentlich eine schwache Albuminurie festzustellen. Die Butantriolratten zeigten dagegen normale Urinbefunde.

Blutbefunde:

Kontrolle: Gelegentlich geringe Leukozytose und Reticulozytenvermehrung.
Glyzerin: Gelegentlich geringe Leukozytose und Reticulozytenvermehrung.
1,2,4-Butantriol: Regelmässig mässige Leukozytose und deutliche Reticulozytenvermehrung.

Fütterungsversuch Nr 1a

Diagramm Nr 1



Pathologisch-anatomische Befunde:

Die Organe der Kontroll-, Glyzerin- und Butantriolgruppe waren bei der makro- und mikroskopischen Untersuchung frei von irgendwelchen pathologischen Veränderungen. Zwischen männlichen und weiblichen Ratten konnten keinerlei Unterschiede festgestellt werden.

Teilversuch b: 3 Gruppen zu je 20 Ratten (10 männliche und 10 weibliche Tiere) erhielten in einem 14-tägigen Vorversuch Stärke-Burn-Diät. Anschliessend wurden bei je 1 Gruppe für die Dauer von 101 Tagen 10.0 % der Stärke-Burn-Diät (= 13.94 % der Kohlehydrate) durch Glyzerin bzw. 1,2,4-Butantriol ersetzt, indem 18.46% der Stärke gegen die Versuchssubstanzen ausgetauscht wurden. 1 Gruppe erhielt weiterhin Stärke-Burn-Diät ohne Zusatz und diente als Kontrolle.

Aufgenommene Substanzmengen:

Die auf Grund der verzehrten Trockenfuttermengen berechneten Tagesdosen von Glyzerin bzw. 1,2,4-Butantriol betrugen durchschnittlich 10.0 g/kg.

Symptome:

Die Kontroll- und Glyzerintiere waren unauffällig. Bei den teilweise sehr stark abgemagerten, kachektischen Butantriolratten wurden Trägheit und Apathie beobachtet.

Mortalität :

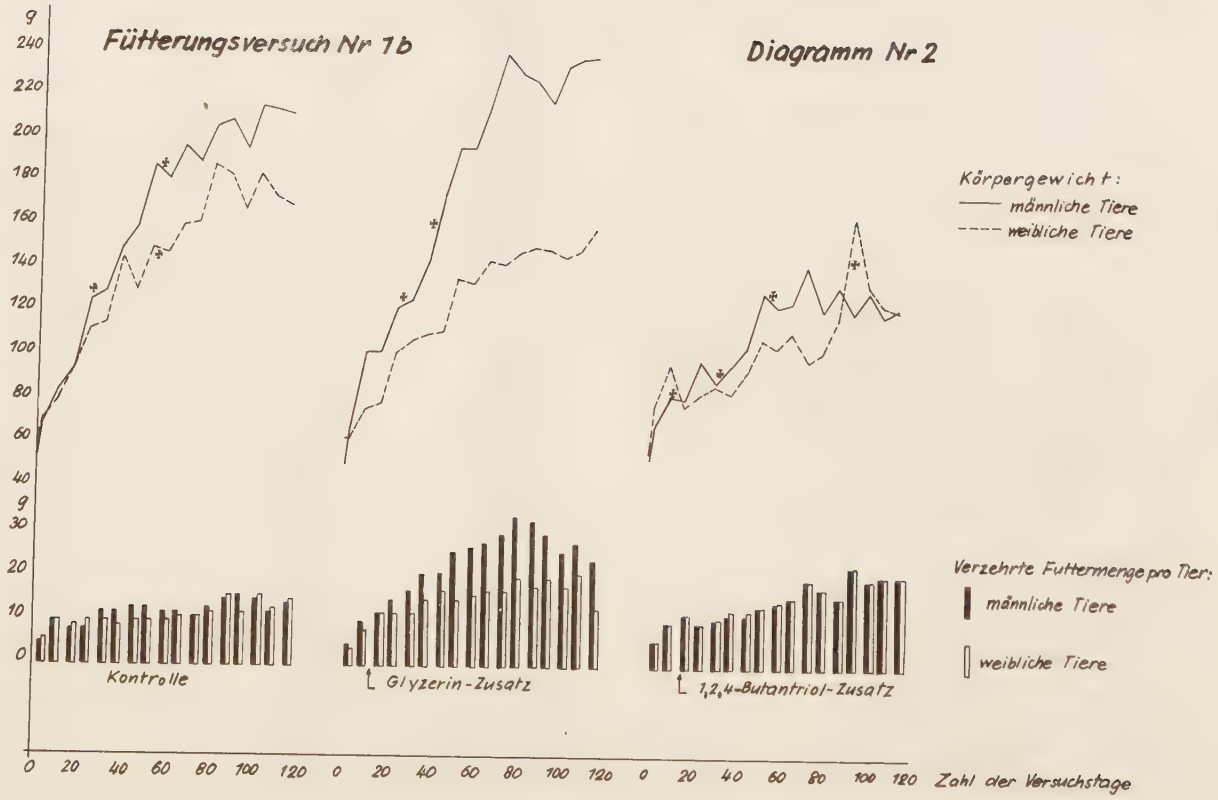
Substanz	Gesamtzahl d. gest.T. / Gesamttierzahl	Mortalität d. ♂ Tiere: Gesamtzahl	Davon gest.	nach Tagen	Mortalität d. ♀ Tiere : Gesamtzahl	Davon gest.	nach Tagen
Kontrolle	3/20	2	1	14	1		41
			1	42			
Glyzerin	2/20	2	1	15	-	-	-
			1	28			
1,2,4-Butantriol	4/20	3	1	2	1		77
			1	20			
			1	41			

Urinbefunde:

Bei allen Gruppen fand sich gelegentlich eine schwach positive Eiweissreaktion. Im Sediment waren gleichzeitig reichlich Bakterien nachzuweisen.

Blutbefunde:

Glyzerin: Geringe Reticulozytenvermehrung, leichte Monozytose.
1,2,4-Butantriol: Ohne Besonderheiten.


Fütterungsversuch Nr 1b
Diagramm Nr 2
g
240
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
g
30
20
10
0
Körpergewicht:
männliche Tiere
weibliche Tiere
Verzehrte Futtermenge pro Tier:
männliche Tiere
weibliche Tiere
Kontrolle
Glyzerin-Zusatz
1,2,4-Butantriol-Zusatz
0 20 40 60 80 100 120 0 20 40 60 80 100 120 0 20 40 60 80 100 120
Zahl der Versuchstage

Pathologisch-anatomische Befunde:

Während der grösste Teil der untersuchten Organe keinerlei Besonderheiten aufwies, wurden in einzelnen Fällen folgende Befunde erhoben: Geringe Anhäufungen von kleinzelligen Elementen im Herzmuskel, deutliche Vergrösserung der peribronchialen Lymphknoten bei verstärkter Bronchialsekretion und mässiger Vermehrung von Entzündungszellen im Unterschleimhautgewebe (dieser Befund war bei etwa der Hälfte aller Tiere vorhanden), mässige Zellanhäufung im interstitiellen Lebergewebe, mässige Zellvermehrung in den blutreichen und etwas vergrösserten Nierenglomeruli, deutliche Grössenunterschiede der Milzfollikel. Diese Veränderungen fanden sich unabhängig von der applizierten Substanz bei allen Tiergruppen. Auf die Glyzerin-Gruppe beschränkt war dagegen eine leichte Erhöhung des Fettgehaltes der Leber.

2. Versuch:

Teilversuch a: 4 Gruppen zu je 20 Ratten (10 männliche und 10 weibliche Tiere) erhielten in einem verschieden langen Vorversuch Stärke-Burn-Diät. Anschliessend wurden 7.16% der Stärke-Burn-Diät (= 10.0% der Kohlehydrate) durch Austausch von 13.23% der Stärke gegen Glyzerin bzw. 1,2-Propylenglykol bzw. 1,2,4-Butantriol in folgender Weise ersetzt:

1. Gruppe:	83 Tage Stärke-Burn-Diät rein
	24 Tage Glyzerin-Zusatz
	26 Tage Butantriol-Zusatz
2. Gruppe:	36 Tage Stärke-Burn-Diät rein
	47 Tage Glyzerin-Zusatz
	50 Tage Stärke-Burn-Diät rein
3. Gruppe:	34 Tage Stärke-Burn-Diät rein
	79 Tage Propylenglykol-Zusatz
	20 Tage Stärke-Burn-Diät rein
4. Gruppe:	34 Tage Stärke-Burn-Diät rein
	79 Tage Butantriol-Zusatz
	20 Tage Stärke-Burn-Diät rein

Aufgenommene Substanzmengen:

Die auf Grund der verzehrten Futtermengen berechneten Tagesdosen der Versuchssubstanzen schwankten zwischen 5.0 und 10.0 g/kg.

Mortalität:

In der 1. Gruppe kam während der 1,2,4-Butantriol-Phase 1 männliches Tier nach 15 Applikationstagen ad exitum. In der 3. Gruppe starben während der 1,2-Propylenglykol-Phase 3 männliche Tiere nach 24 bzw. 28 bzw. 60 Applikationstagen.

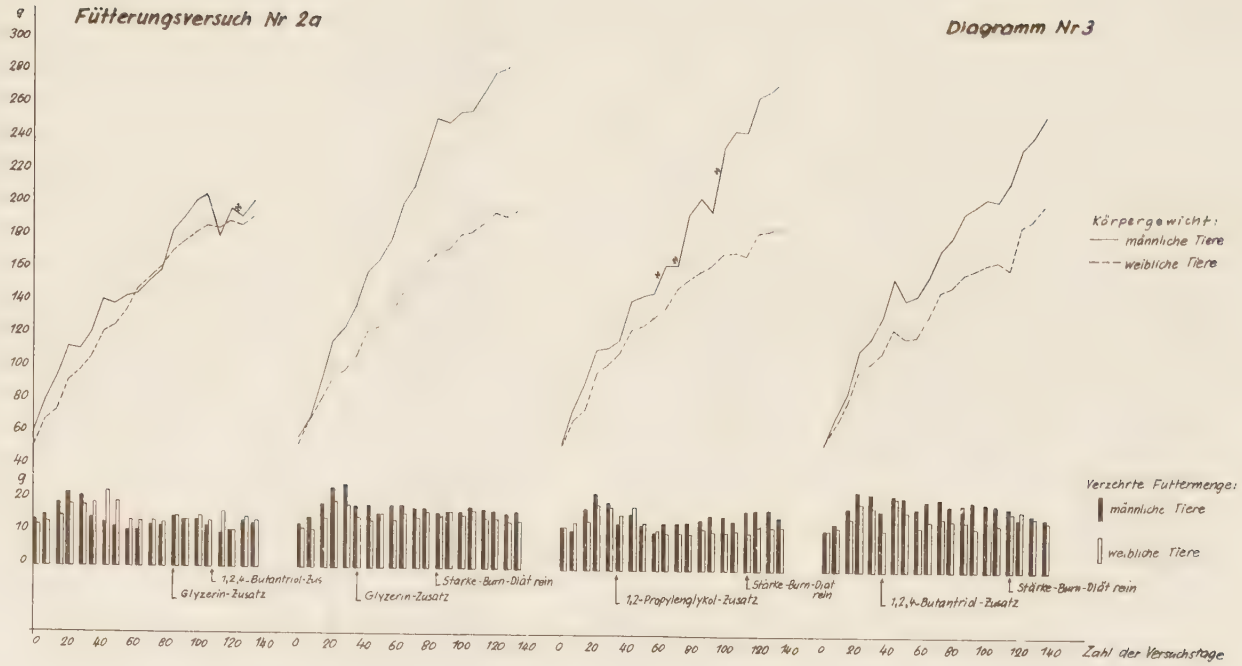
Symptome:

Glyzerin und 1,2-Propylenglykol wurden während der oben beschriebenen Fütterungsphasen von allen Tiergruppen reaktionslos vertragen. -

Zusatz von 1,2,4-Butantriol zur Stärke-Burn-Diät verursachte dagegen bei einigen Tieren gelegentlich Trägheit bzw. Apathie. In diesen Fällen war meist gleichzeitig eine starke Abmagerung der Ratten festzustellen.

Pathologisch-anatomische Befunde:

Bei den mit 1,2,4-Butantriol, 1,2-Propylenglykol und Glyzerin gefütterten Tieren waren die Kapillarschlingen in den Nierenglomeruli etwas zellreicher als bei den Ratten, die Stärke-Burn-Diät erhielten. Dieser Befund hielt sich jedoch noch in physiologischen Grenzen. - Die starke Hyperämie aller Organe erklärte sich durch die Todesart (N_2).


Fütterungsversuch Nr 2a
Diagramm Nr 3
g
300
280
260
240
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
g
20
10
0
Körpergewicht:
männliche Tiere
weibliche Tiere
Verzehrte Futtermenge:
männliche Tiere
weibliche Tiere
1,2,4-Butantriol-Zus
Glyzerin-Zusatz
Glyzerin-Zusatz
Stärke-Burn-Diät rein
1,2-Propylenglykol-Zusatz
Stärke-Burn-Diät rein
1,2,4-Butantriol-Zusatz
Stärke-Burn-Diät rein
0 20 40 60 80 100 120 140
Zahl der Versuchstage

Teilversuch b: 3 Gruppen zu je 20 Ratten (10 männliche und 10 weibliche Tiere) erhielten in einem verschieden langen Vorversuch Stärke-Burn-Diät. Anschliessend wurden 20.0% der Stärke-Burn-Diät (= 27.88% der Kohlehydrate) durch alternierenden Austausch von 36.52% der Stärke gegen Glyzerin und 1,2,4-Butantriol ersetzt. 1 Rattengruppe erhielt weiterhin Stärke-Burn-Diät ohne Zusatz und diente als Kontrolle.

1. Gruppe: 86 Tage Stärke-Burn-Diät rein

2. Gruppe: 20 Tage Stärke-Burn-Diät rein
24 Tage Glyzerin-Zusatz
42 Tage Butantriol-Zusatz

3. Gruppe: 20 Tage Stärke-Burn-Diät rein
24 Tage Butantriol-Zusatz
42 Tage Glyzerin-Zusatz

Aufgenommene Substanzmengen:

Die auf Grund der verzehrten Trockenfuttermengen berechneten Tagesdosen der Versuchssubstanzen betrugen 2.0-3.0 g/Tier, d.h. etwa 20.0 g/kg Körpergewicht.

Mortalität:

Gruppe	Phase	Gesamtzahl d. gest. T. / Gesamttierzahl	Mortalität d. ♂-Tiere: Gesamtzahl	Davon gest.	nach Tagen	Mortalität d. ♀-Tiere: Gesamtzahl	Davon gest.	nach Tagen
1	Stärke-Burn	0/20	-	-	-	-	-	-
2	Butantriol	8/20	5	1	17	3	1	32
				2	25		2	39
				2	31			
3	Butantriol	13/20	6	2	13	7	1	10
				2	15		2	13
				1	16		2	17
				1	17		1	19
							1	21

Symptome:
Glyzerin wurde während der einzelnen Fütterungsphasen reaktionslos vertragen.-
Zusatz von 1,2,4-Butantriol zur Diät verursachte dagegen bei einigen Tieren gelegentlich Trägheit bzw. Apathie. In diesen Fällen war gleichzeitig eine starke Abmagerung und Kachexie der Ratten festzustellen.

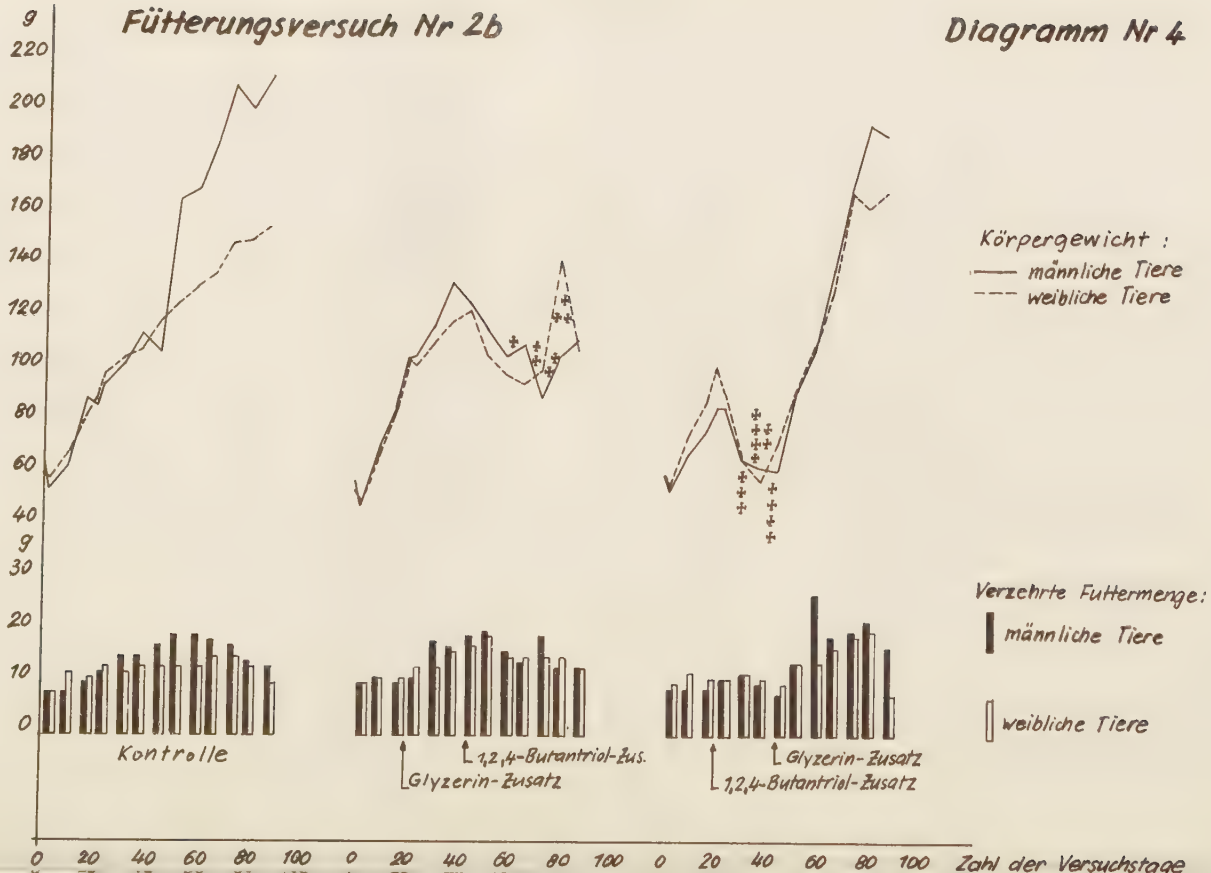
Nach langdauernder Zufuhr von 1,2,4-Butantriol (2. und 3. Gruppe) kam es bei männlichen und weiblichen Tieren zu einer deutlichen Schwanzcyanose, die in den meisten Fällen im Laufe von einigen Tagen in eine trockene Nekrose überging. Die nekrotischen Gewebsteile wurden anschliessend demarkiert und abgestossen. Durch Absetzen der Substanz war im cyanotischen Anfangsstadium eine Restitutio ad integrum zu erreichen, was für die fortgeschritteneren Fälle jedoch nicht mehr zutraf.

Anmerkung: Wegen der Schwierigkeit der Entkalkung unterblieb eine histologische Untersuchung der Schwänze.

Urinbefunde:
Im Urin der 2. und 3. Gruppe wurde während der 1,2,4-Butantriol-Phasen Eiweiss nachgewiesen.

Pathologisch-anatomische Befunde:

Abgesehen von den oben beschriebenen Schwanzveränderungen erbrachte die makro- und mikroskopische Untersuchung der Organe sämtlicher Tiere keinen Anhalt für eine Schädigung, die auf die Applikation der Substanzen zurückzuführen war. Die vielfach vorhandene Hyperämie der Organe erklärte sich durch die Todesart (N_2).


Fütterungsversuch Nr 2b
Diagramm Nr 4
g
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
g
30
20
10
0
Körpergewicht :
männliche Tiere
weibliche Tiere
Verzehrte Futtermenge:
männliche Tiere
weibliche Tiere
Kontrolle
1,2,4-Butantriol-Zus.
Glyzerin-Zusatz
Glyzerin-Zusatz
1,2,4-Butantriol-Zusatz
0 20 40 60 80 100 0 20 40 60 80 100 0 20 40 60 80 100
Zahl der Versuchstage

II. Trinkversuche

Methodik:

Es wurden junge Ratten mit einem durchschnittlichen Anfangsgewicht von 60-80 g verwendet. Ihre Nahrung bestand aus Pfefferminztee und Latz-'Rattenbrot' (Hersteller: Latz, Kraftfutterwerk, Euskirchen/Rhld.) die ad libitum angeboten wurden. Die verzehrten Tee- und Brotmengen wurden täglich bestimmt.

Der in Glasflaschen abgefüllte Pfefferminztee musste von den Tieren durch ein Trinkrohr abgesaugt werden, das mit Hilfe eines Gummistopfens in der Flasche befestigt war.

Nach einem 30-tägigen Vorversuch, während dessen die Tiere die Nahrung in der beschriebenen Weise erhielten, wurde der Pfefferminztee mit den Versuchssubstanzen in den bei den einzelnen Versuchen aufgeführten Konzentrationen versetzt. Der so zubereitete Tee wurde den Ratten entweder allein ad libitum oder aber dosiert und zusammen mit reinem Pfefferminztee für eine verschieden lange Zeit verabreicht. Im übrigen wurde die dargestellte Versuchsanordnung beibehalten; Latz-'Rattenbrot' erhielten die Tiere weiterhin ad libitum. An diese Applikationsperiode schloss sich eine mindestens 35-tägige Nachbeobachtungszeit an.

Während des Versuchs wurde das Körpergewicht der Tiere zweimal wöchentlich kontrolliert. In Abständen von je zwei Wochen fand eine Urinuntersuchung statt (Sammelurin jeder Gruppe). Ausserdem wurde während der Versuchszeit mindestens 1 Blutstatus angefertigt. Als Normalwerte dienten auch hier die oben aufgeführten Daten.

Nach Abschluss der Applikations- und der Nachbeobachtungszeit wurde je die Hälfte der überlebenden Tiere mit N_2 getötet und wie die während des Versuchs gestorbenen Ratten makro- und mikroskopisch untersucht. Die histologische Kontrolle erstreckte sich im allgemeinen auf die oben genannten Organe.

Ergebnisse:

1. Versuch

4 Gruppen zu je 24 Ratten (12 männliche und 12 weibliche Tiere) erhielten in einem 32-tägigen Vorversuch Normaldiät. Anschliessend wurde bei je 1 Gruppe der Pfefferminztee für die Dauer von 240 Tagen mit 5.0 % Glyzerin bzw. Lutrol 9 bzw. 1,2,4-Butantriol versetzt und ad libitum angeboten.
1 Gruppe erhielt weiterhin Normaldiät und diente als Kontrolle. An diese Applikationszeit schloss sich eine 36-tägige Nachbeobachtungsperiode an.

Aufgenommene Substanzmengen:

Die auf Grund der aufgenommenen Teemengen berechneten Tagesdosen betrugen im Durchschnitt für Glyzerin 5,0 - 6,0 g/kg, für Lutrol 9 6.0-7.0 g/kg und für 1,2,4-Butantriol 8.0-9.0 g/kg.

Mortalität :

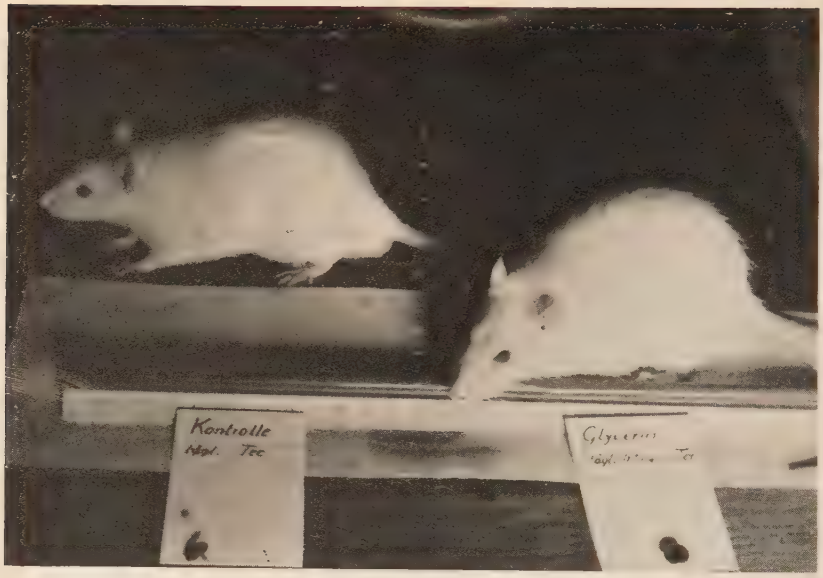
Substanz	Gesamtzahl d. gest.T. / Gesamttierzahl	Mortalität d. ♂-Tiere: Gesamtzahl	Davon gest.	nach Tagen	Mortalität d. ♀-Tiere: Gesamtzahl	Davon gest.	nach Tagen
Kontrolle	1/24	1		200	-	-	-
Glyzerin	1/24	-	-	-	1 Nachbeobachtungsperiode		
Lutrol 9	0/24	-	-	-	-	-	-
1,2,4-Butantriol	18/24 +)	10	1	29	8 +)	1	59
			1	40		1	61
			1	60		1	75
			1	61		1	110
			2	64		1	115
			1	67		1	134
			1	69		1	139
			1	78		1	142
			1	140			

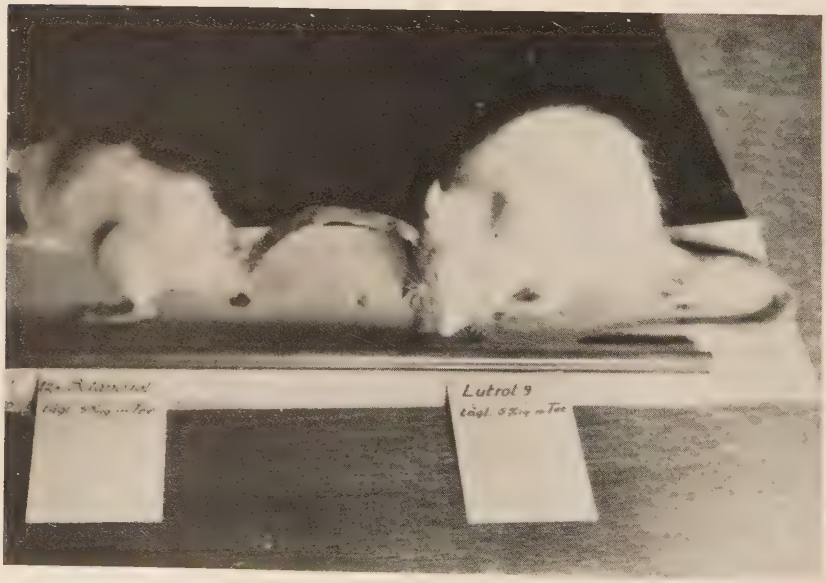
+) = 1 Tier in moribundem Zustand mit N_2 getötet

Symptome:

Die Kontroll-, Glyzerin- und Lutrol 9-Ratten zeigten keinerlei Besonderheiten. Die 1,2,4-Butantriol-Tiere waren teilweise sehr stark abgemagert und kachektisch. In diesen Fällen kam es ausserdem zu deutlicher Trägheit und Apathie. Nach etwa 5-wöchiger Applikationszeit trat bei einer Reihe von männlichen und weiblichen Tieren eine ausgeprägte Schwanzcyanose auf, die in den meisten Fällen im Laufe einiger Tage in Nekrose bzw. Gangrän überging. Die zerstörten Gewebsteile wurden anschliessend demarkiert und abgestossen, so dass unter Umständen der gesamte Schwanz verloren ging. Bei 1 weiblichen Tier wurde daneben noch eine auffallende Gangrän der rechten hinteren Extremität beobachtet (Abb. 1-4).

Anmerkung: Wegen der Schwierigkeit der Entkalkung unterblieb bei diesem und dem folgenden Versuch in der Mehrzahl der Fälle eine histologische Untersuchung der Schwänze.


Kontrolle
tägl. Tee
Glycerin


Lutrol 9
tägl. 5 Mg in Tee

Beschaffenheit der Faeces:

Die Kontroll- und Glyzerin-Ratten entleerten normal eingedickten, gut geformten Kot. Bei den Lutrol 9-Tieren kam es zu sehr weichen, schlüpfrigen Stühlen, die zu einer starken Beschmutzung der Ratten führten. Die 1,2,4-Butantriol tiere liessen zeitweise Durchfälle erkennen.

Urinbefunde:

Kontrolle: Gelegentlich Eiweiss positiv. Zucker und Urobilinogen negativ. Sediment: Häufig Leukozyten, selten Erythrozyten und runde Epithelien.
Glyzerin: Gelegentlich Eiweiss positiv. Zucker und Urobilinogen negativ. Sediment: Häufig Leukozyten, selten Erythrozyten und runde Epithelien.
Lutrol 9: Gelegentlich Eiweiss positiv. Zucker und Urobilinogen negativ. Sediment: Häufig Leukozyten, selten Erythrozyten, und runde Epithelien, ganz selten granulierte und hyaline Zylinder.
1,2,4-Butantriol: Gelegentlich Eiweiss. Zucker und Urobilinogen negativ. Sediment: Häufig Leukozyten, selten Erythrozyten und runde Epithelien, ganz selten granulierte und hyaline Zylinder.

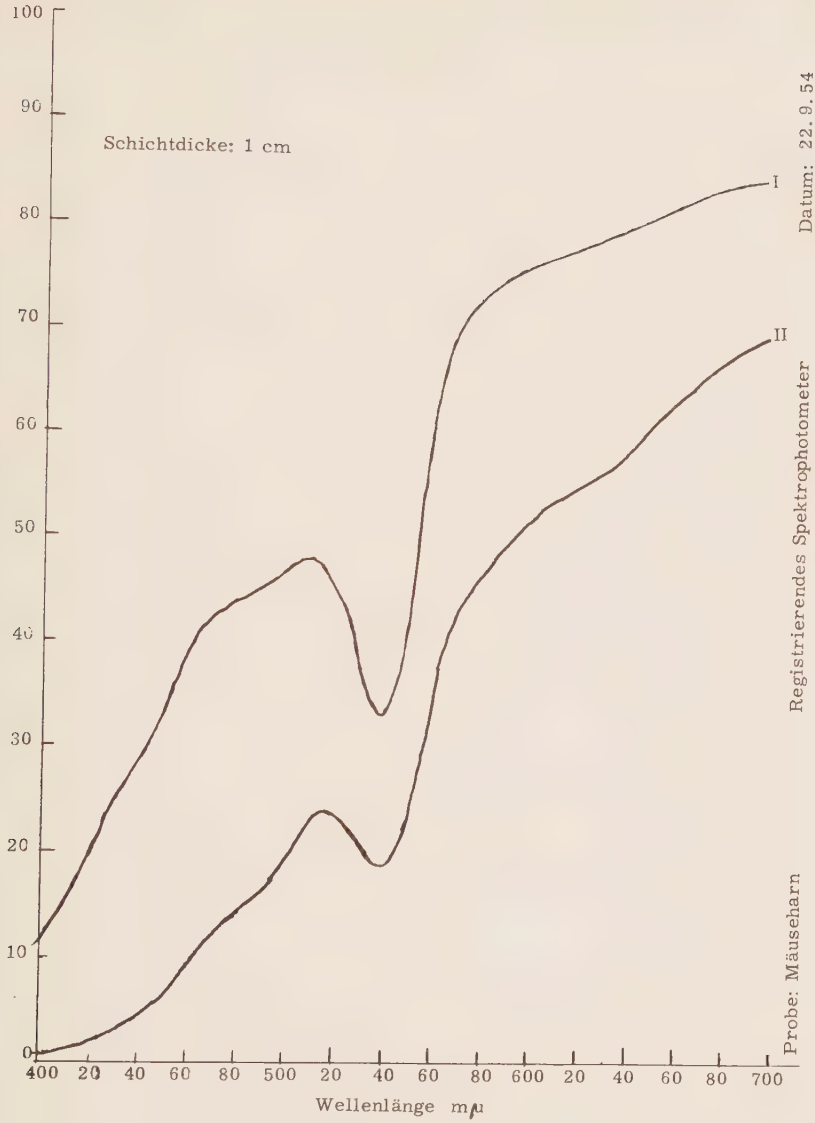
Anmerkung: Der Urin aller Gruppen war häufig stark mit Bakterien verunreinigt.

Spektroskopische Urinuntersuchungen:

Der Urin der Kontroll-, Glyzerin- und Lutrol 9 - Gruppen war ohne Besonderheiten.-

3 Monate nach Substanzzusatz zum Pfefferminztee wurde im Harn der Butantriol - Ratten eine regelmässig auftretende und bereits makroskopisch sichtbare Rotfärbung beobachtet. Die spektroskopische Untersuchung liess einen sehr deutlichen Absorptionsstreifen zwischen 535 und 560 mμ erkennen. Bei der spektrophotometrischen Prüfung (Schichtdicke 1.0 cm) ergab sich eine Kurve mit dem Absorptions-Maximum bei 540 mμ ; Diagramm Nr.6.

Um die Eigenschaften dieses roten Farbstoffs zu untersuchen, wurden folgende Reaktionen angestellt:


100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Schichtdicke: 1 cm
I
II
400 20 40 60 80 500 20 40 60 80 600 20 40 60 80 700
Wellenlänge mμ
Probe: Mäuseharn
Registrierendes Spektrophotometer
Datum: 22. 9. 54

a) Verhalten des Farbstoffs im alkalischen Milieu - Urin + NaOH (spektroskopische Untersuchung): Bei pH = 8-9 verschwand der Absorptionsstreifen unter gleichzeitiger makroskopischer Entfärbung des Urins.

b) Verhalten des Farbstoffs im sauren Milieu - Urin + Eisessig (spektroskopische Untersuchung): Absorptionsstreifen blieb unverändert.

c) Verhalten des Farbstoffs bei Reduktion - Urin + Natriumhydrosulfit (spektroskopische Untersuchung): Absorptionsstreifen verschwand unter gleichzeitiger makroskopischer Entfärbung des Urins. Nach anschliessender Oxydation keine Rückkehr des Absorptionsstreifens.

d) Verhalten des Farbstoffs bei Oxydation - Urin + H_2O_2 (30 %ig in H_2O spektroskopische Untersuchung): Absorptionsstreifen verschwand unter gleichzeitiger makroskopischer Entfärbung des Urins. Nach anschliessender Reduktion keine Rückkehr des Absorptionsstreifens.

e) Untersuchung des Urins auf Fluoreszenz: negativ.

f) Versuch einer Isolierung des Farbstoffs:

aa) Urin + Äther bzw. Chloroform: Ein Ausschütteln des Farbstoffs mit diesen beiden Substanzen war nicht möglich.

bb) Urin + Talkum, Schütteln und anschliessende Filtration; Extraktion des Filterrückstandes mit reinem Alkohol, erneute Filtration: Das gewonnene Filtrat war rosa gefärbt. Beim Versuch, diesen Extrakt im Wasserbad schonend einzudampfen, verschwand die Rotfärbung.

cc) Vorgehen wie bei f, bb. Extraktion des Filterrückstandes mit warmem Wasser, erneute Filtration: Das gewonnene Filtrat war rosa gefärbt. Eine spektroskopische Untersuchung war nicht möglich (zu geringe Konzentration des Farbstoffs).

g) Benzidin-Probe: negativ.

h) Nachweisreaktionen für Porphyrin und Uroporphyrin: negativ.

Im Kontroll- Versuch wurde 1,2,4-Butantriol in verschiedenen Konzentrationen normalem Ratten-Urin zugesetzt. Auch nach langdauernder Einwirkung konnten weder makroskopisch noch spektroskopisch irgendwelche Besonderheiten festgestellt werden.-

Der beschriebene rote Farbstoff war während der Nachbeobachtungsperiode im Harn der 1,2,4-Butantriol-Tiere nicht mehr nachzuweisen.

Blutbefunde:

Kontrolle: Ohne Besonderheiten.
Glyzerin: Geringe Neutrophilenvermehrung, ganz selten Lympho- und Monozytose.
Lutrol 9: Deutliche Neutrophilenvermehrung, deutliche Linksverschiebung, ganz selten Eosinophilie.
1,2,4-Butantriol: Mässige Neutrophilenvermehrung, deutliche Linksverschiebung, ganz selten Lymphozytose und Eosinophilie.

Pathologisch-anatomische Befunde:

Kontrolle: Makro- und mikroskopisch Bandwurmfinnen in der Leber (2 Fälle).
Glyzerin: Makro- und mikroskopisch Bandwurmfinnen in der Leber (2 Fälle), Bronchopneumonie (1 Fall).
Lutrol 9: Makro- und mikroskopisch Bronchopneumonie (2 Fälle).
1,2,4-Butantriol: Makroskopisch: Gangrän bzw. Nekrose des Schwanzes (5 männliche und 3 weibliche Tiere), Gangrän der rechten hinteren Extremität (1 Tier), katarrhalische bzw. hämorrhagische Enteritis (2 Fälle). Mikroskopisch: Schwänze nicht untersucht. Stärkeres Kapselexsudat der Niere (Nephrose, 1 Fall), multiple nekrotische Herde in der Leber (1 Fall), pigmentreiche Milz mit undeutlicher Zeichnung (1 Fall).

2. Versuch

5 Gruppen zu je 24 Ratten (12 männliche und 12 weibliche Tiere) erhielten in einem 30-tägigen Vorversuch Normaldiät. Anschliessend wurde der Pfefferminztee bei je 1 Gruppe mit Glyzerin bzw. Lutrol 9 bzw. 1,2-Propylenglykol bzw. 1,2,4-Butantriol versetzt und den Tieren zunächst für die Dauer von 56 Tagen ad libitum angeboten. Die Substanzkonzentrationen wurden dabei dem Flüssigkeitsbedarf der Tiere so angepasst, dass jeweils eine durchschnittliche Tagesdosis von 5.0 g/kg Substanz aufgenommen wurde. Die Konzentrationen schwankten meist zwischen 3 und 5 %. In der Folgezeit wurden alle Substanzen 5.0 %ig in Pfefferminztee gelöst und diese Zubereitung den Tieren für die Dauer von 90 Tagen in einer Menge angeboten, die ebenfalls einer mittleren Tagesdosis von 5.0 g/kg Substanz entsprach. Einen darüber hinaus bestehenden Flüssigkeitsbedarf deckte normaler Pfefferminztee. 1 Tiergruppe erhielt während der ganzen Versuchszeit Normaldiät und diente als Kontrolle. - Die Nachbeobachtungszeit dauerte 57 Tage.

Mortalität:

Substanz	Gesamtzahl d. gest. T. / Gesamttierzahl	Mortalität d. ♂-Tiere: Gesamtzahl	Davon gest.	nach Tagen	Mortalität d. ♀-Tiere: Gesamtzahl	Davon gest.	nach Tagen
Kontrolle	3/24 +)	2 +)	1	63	1		136
			1	70			
Glyzerin	1/24	1		14	-	-	-
Lutrol 9	0/24	-	-	-	-	-	-
1,2-Propylenglykol	3/24 +)	3 +)	1	112	-	-	-
			1	143			
			1	Nachbeobachtungsperiode			
1,2,4-Butantriol	15/24 ++)	12 ++)	1	28	3	2	56
			1	32		1	98
			1	35			
			1	43			
			1	54			
			1	60			
			2 (N_2)	67			
			2 (N_2)	70			
			2 (N_2)	112			

+) = 1 Tier in moribundem Zustand mit N_2 getötet
++) = 6 Tiere " " " " "

Symptome :

Die Kontroll-, Glyzerin-, Lutrol 9 - und 1,2-Propylenglykol-Ratten zeigten keinerlei Besonderheiten. -

Bei den Tieren, die 1,2,4-Butantriol erhielten, kam es in eingen Fällen zu erheblicher Kachexie, die mit Trägheit und Apathie verbunden war. Nach etwa 4-wöchiger Applikationszeit war bei einigen Tieren eine ausgesprochene Schwanzcyanose zu beobachten. Diese Veränderung trat zunächst bei den männlichen, nach Ablauf von weiteren 4 Wochen auch bei den weiblichen Ratten auf. Im Gegensatz zum 1. Trinkversuch waren jedoch keine stärkeren Nekrosebildungen zu erkennen.

Beschaffenheit der Faeces:

Die Kontroll-, Glyzerin- und 1,2-Propylenglykol-Ratten entleerten normal eingedickten, gut geformten Kot. Bei den Lutrol 9-Tieren kam es zu sehr weichen, schlecht geformten Stühlen, die zu einer starken Beschmutzung der Ratten führten. Die 1,2,4-Butantriol-Tiere liessen gelegentlich Durchfälle erkennen.

Urinbefunde:

Kontrolle: Gelegentlich Eiweiss positiv. Zucker und Urobilinogen negativ. Sediment: Ganz selten Leukozyten, Erythrozyten und runde Epithelien.
Glyzerin: Gelegentlich Eiweiss positiv. Zucker und Urobilinogen negativ. Sediment: Ganz selten Leukozyten, Erythrozyten und runde Epithelien.
Lutrol 9: Gelegentlich Eiweiss positiv. Zucker und Urobilinogen negativ. Sediment: Selten Leukozyten.
1,2-Propylenglykol: Gelegentlich Eiweiss positiv. Zucker und Urobilinogen negativ. Sediment: Ganz selten Erythrozyten und Leukozyten.
1,2,4-Butantriol: Gelegentlich Eiweiss positiv. Zucker und Urobilinogen negativ. Sediment: Ganz selten Leukozyten, Erythrozyten, runde Epithelien, granulierte und hyaline Zylinder.

Spektroskopische Urinuntersuchungen:

Der Urin der Kontroll-, Glyzerin-, Lutrol 9- und 1,2-Propylenglykol-Gruppe war ohne Besonderheiten.

1 Monat nach Substanzzusatz zum Pfefferminztee wurde im Harn der 1,2,4-Butantriol-Tiere wie beim 1. Trinkversuch eine regelmässig auftretende und bereits makroskopisch sichtbare Rotfärbung beobachtet. Die spektroskopische Untersuchung liess ebenfalls einen sehr ausgeprägten Absorptionsstreifen zwischen 535 und 560 mμ erkennen. Am konstantesten war der fragliche Farbstoff bei den männlichen Tieren nachzuweisen. Die beim 1. Trinkversuch beschriebenen Reaktionen wurden mit dem gleichen Ergebnis angestellt.

Während der Nachbeobachtungsperiode war diese Urinveränderung nicht mehr vorhanden.

Blutbefunde:

Bei allen Gruppen keine Besonderheiten.

Pathologisch-anatomische Befunde:

Kontrolle: Makro- und mikroskopisch Bandwurmfinnen in der Leber (3 Fälle), Lungenabszesse (1 Fall).
Glyzerin: Makro- und mikroskopisch Pneumonie (1 Fall). Makroskopisch: Mässige bis starke Milzschwellung (5 Fälle). Mikroskopisch: Geringe interstitielle Leberentzündung (1 Fall).
Lutrol 9: Makro- und mikroskopisch Pneumonie (2 Fälle). Makroskopisch: Leberschwellung (6 Fälle), mässige bis starke Milzschwellung (9 Fälle).
1,2-Propylenglykol: Makro- und mikroskopisch Bronchopneumonie (2 Fälle), Milzhyperplasie (3 Fälle). Makroskopisch: Abszess in der Magenwand (1 Fall).
1,2,4-Butantriol: Makroskopisch: Schwanzcyanose (3 Fälle), katarrhalische Enteritis (3 Fälle), Hodenaplasie bzw. -atrophie (3 Fälle), kaffeebraune Verfärbung der Niere (1 Fall), mässige hyperämische Milzschwellung (1 Fall), Milzhypoplasie (1 Fall), miliare weisse Herde in der Leber (1 Fall).
Mikroskopisch: Stellenweise Thrombose des Schwanzes (1 Fall), Hoden mit unregelmässigem Zellbild (1 Fall), herabgesetzte Spermiogenese (2 Fälle), ausgedehnte Nephrose (1 Fall), beginnende Lebernekrosen (1 Fall), Bronchopneumonie (4 Fälle).

III. Sondierungsversuche

1. Versuch

30. Ratten wurden in 3 Gruppen zu je 10 Tieren (5 männliche und 5 weibliche Tiere) aufgeteilt. Je 1 Gruppe wurden 5.0 ccm/kg Glyzerin bzw. Lutrol 9 bzw. 1,2,4-Butantriol unverdünnt in einem Zeitraum von insgesamt 237 Tagen fünfmal wöchentlich mit der Schlundsonde appliziert. Die Gesamtzahl der Sondierungen betrug 167.

Als Nahrung erhielten die Tiere Latz-Ratten-Brot und Pfefferminztee ad libitum. Das Körpergewicht wurde wöchentlich, der Sammelurin von je 5 Tieren in vierwöchigen Abständen kontrolliert.

Die Nachbeobachtungszeit dauerte 56 Tage. Nach Ablauf dieser Periode wurde ein Blutstatus angefertigt. Die überlebenden Tiere wurden anschliessend mit N_2 getötet und wie die während des Versuchs gestorbenen Ratten makro- und mikroskopisch untersucht.

Mortalität :

Substanz	Gesamtzahl d. gest. T. / Gesamttierzahl	Mortalität d. ♂-Tiere : Gesamtzahl	Davon gest.	nach Appl.	Mortalität d. ♀-Tiere : Gesamtzahl	Davon gest.	nach Appl.
Glyzerin	4/10 +++)	3	1	20	1 +++)		70
			1	26			
			1	27			
Lutrol 9	4/10 +++) +)	1		107	3	1	12
						1	110 +++)
						1	127 +)
1,2,4-Butantriol	6/10 ++)	3	1	18	3	1	151 ++)
			1	91		1	164
			1	114		1	165

+) = 1 Tier in moribundem Zustand mit N_2 getötet
++) = 1 Tier durch Intubation gestorben
+++) = 1 Tier wahrscheinlich durch Intubation gestorben

Symptome:

Die Glyzerin- und Lutrol 9 - Ratten zeigten keinerlei Besonderheiten. - Bei den 1,2,4-Butantrioltieren kam es gelegentlich zu erheblicher Abmagerung und Kachexie; diese Tiere waren apathisch bzw. träge.

Beschaffenheit der Faeces:

Der von der Glyzerin-Gruppe entleerte Kot war in Form und Konsistenz normal. Die Lutroltiere zeigten sehr schlecht geformte, weiche Stühle. Die 1,2,4-Butantriol-Ratten liessen zeitweise Durchfälle erkennen.

Urinbefunde:

Glyzerin: Gelegentlich Eiweiss positiv. Zucker und Urobilinogen negativ. Sediment: Ganz selten Leukozyten und runde Epithelien.
Lutrol 9: Gelegentlich Eiweiss positiv. Zucker und Urobilinogen negativ. Sediment: Häufig Leukozyten, selten Erythrozyten und runde Epithelien.
1,2,4-Butantriol: Gelegentlich Eiweiss positiv. Zucker und Urobilinogen negativ. Sediment: Selten Leukozyten und Erythrozyten.

Spektroskopische Urinuntersuchungen:

Der Urin der Glyzerin-und Lutrol 9 - Gruppe war ohne Besonderheiten.

4 Monate nach Applikationsbeginn wurde im Harn der 1,2,4-Butantriol-Tiere wie bei den beiden Trinkversuchen eine regelmässig auftretende und bereits makroskopisch sichtbare Rotfärbung beobachtet. Die spektroskopische Untersuchung liess einen deutlichen Absorptionsstreifen zwischen 535 und 560 mμ erkennen. Der fragliche Farbstoff war in gleicher Weise bei männlichen und weiblichen Tieren nachzuweisen. Die beim 1. Trinkversuch beschriebenen Reaktionen wurden mit demselben Ergebnis angestellt.

Während der Nachbeobachtungsperiode war diese Urinveränderung nicht mehr nachzuweisen.

Blutbefunde:

Glyzerin: Geringe Linksverschiebung.
Lutrol 9: Mässige Neutrophilenvermehrung, geringe Linksverschiebung.
1,2,4-Butantriol: Mässige Lymphozytose.

Pathologisch-anatomische Befunde:

Glyzerin: Makro- und mikroskopisch Bronchopneumonie (1 Fall).
Lutrol 9: Makro- und mikroskopisch Bronchopneumonie (2 Fälle).
1,2,4-Butantriol: Makro- und mikroskopisch Bandwurmfinnen in der Leber. Makroskopisch: Katarrhalische Enteritis (1 Fall). Mikroskopisch: Stärkere Kapselexsudate in der Niere (Nephrose, 1 Fall).

2. Versuch

40 Ratten wurden in 4 Gruppen zu je 10 Tieren (5 männliche und 5 weibliche Tiere) aufgeteilt. Während einer 4-tägigen Vorbereitungszeit erhielten alle Gruppen Latz-Rattenbrot und Pfefferminztee ad libitum. Die aufgenommenen Flüssigkeitsmengen wurden täglich registriert. Anschliessend wurden je einer Gruppe 5.0 ccm/kg physiologische NaCl-Lösung bzw. Glyzerin bzw. Lutrol 9 bzw. 1,2,4-Butantriol unverdünnt fünfmal wöchentlich mit der Schlundsonde appliziert. Die Applikationszeit erstreckte sich über 30 Tage. Während dieser Periode erhielten die Ratten ebenfalls Latz-Rattenbrot und Pfefferminztee ad libitum. Die aufgenommenen Flüssigkeitsmengen wurden täglich bestimmt.

Mortalität:

Während der gesamten Versuchszeit kam kein Tier ad exitum.-

Es konnten keinerlei auffällige Symptome festgestellt werden.-

Durchschnittliche tägliche Flüssigkeitsaufnahme pro Tier (ccm):

Substanz	Vorbereitungszeit		Applikationszeit	
	männl. T.	weibl. T.	männl. T.	weibl. T.
Physiol. NaCl-Lösung	17	17	20	19
Glyzerin	18	18	20	21
Lutrol 9	18	18	22	22
1,2,4-Butantriol	17	18	25	25

IV. Diureseversuche

Methodik:

Die diuretische Wirkung von 1,2,4-Butantriol und einiger Vergleichssubstanzen nach oraler Verabreichung wurde im Rattenversuch studiert. Vergleichssubstanzen waren folgende Verbindungen: Glyzerin, Lutrol 9, 1,2-Propylenglykol, Diäthylenglykol (BASF), Harnstoff (Urea pura MERCK) und physiologische NaCl-Lösung.

Die Versuchsanordnung lehnte sich an die von LIPSCHITZ u.M. (40,41) beschriebene Methode an. Im einzelnen wurde folgendermassen vorgegangen:

Aus einem Kollektiv von 112 männlichen Ratten, die ein Mindestgewicht von 120 g aufwiesen und durch Ohrmarken fortlaufend numeriert waren, wurden die Versuchstiere mittels einer statistischen Zufallstabelle (SNEDECOR, 69) ausgewählt. Je 8 Tiere wurden auf 2 Urinsammelkäfige verteilt (4 Tiere pro Käfig) und bildeten 1 Gruppe. Am Vorabend des Versuchs, d.h. etwa 18 Stunden vor Versuchsbeginn, wurde den Tieren die letzte feste und flüssige Nahrung angeboten.
Raumtemperatur: 21.5 - 22.0° C.

Applikation der Versuchssubstanzen:

Jedes Versuchstier erhielt als Grundflüssigkeit 15.0 ccm/kg physiologische NaCl-Lösung per os (Schlundsonde). Pro Tiergruppe wurde zusätzlich eine der aufgeführten Versuchssubstanzen in einer Dosis von 5.0 g/kg (Harnstoff) bzw. ccm/kg (alle flüssigen Produkte) auf dem gleichen Wege appliziert. Der Harnstoff war 50 und 70 %ig in Aqua dest. gelöst, alle anderen Verbindungen blieben unverdünnt. An die Applikationen schloss sich eine fünfstündige Beobachtungsperiode an. Die in diesem Zeitraum von den Tieren ausgeschiedene Gesamtflüssigkeitsmenge setzte sich aus dem von den Tieren spontan entleerten Urin und den Harnportionen zusammen, die am Ende der Beobachtungszeit durch manuelles Auspressen der Harnblase erhalten wurden. Dieser Wert wurde in Beziehung zu der zugeführten Gesamtflüssigkeitsmenge (=physiologische NaCl-Lösung + Substanz gesetzt. Der so berechnete und in Prozentzahlen ausgedrückte Quotient wurde als Mass für die diuretische Wirkung

der einzelnen Substanzen angesehen. In den meisten Fällen wurden die Chlorid-Konzentrationen der Urinproben mit Hilfe der von KUSCHINSKY und LANGECKER (36) angegebenen mercurimetrischen Methode bestimmt.

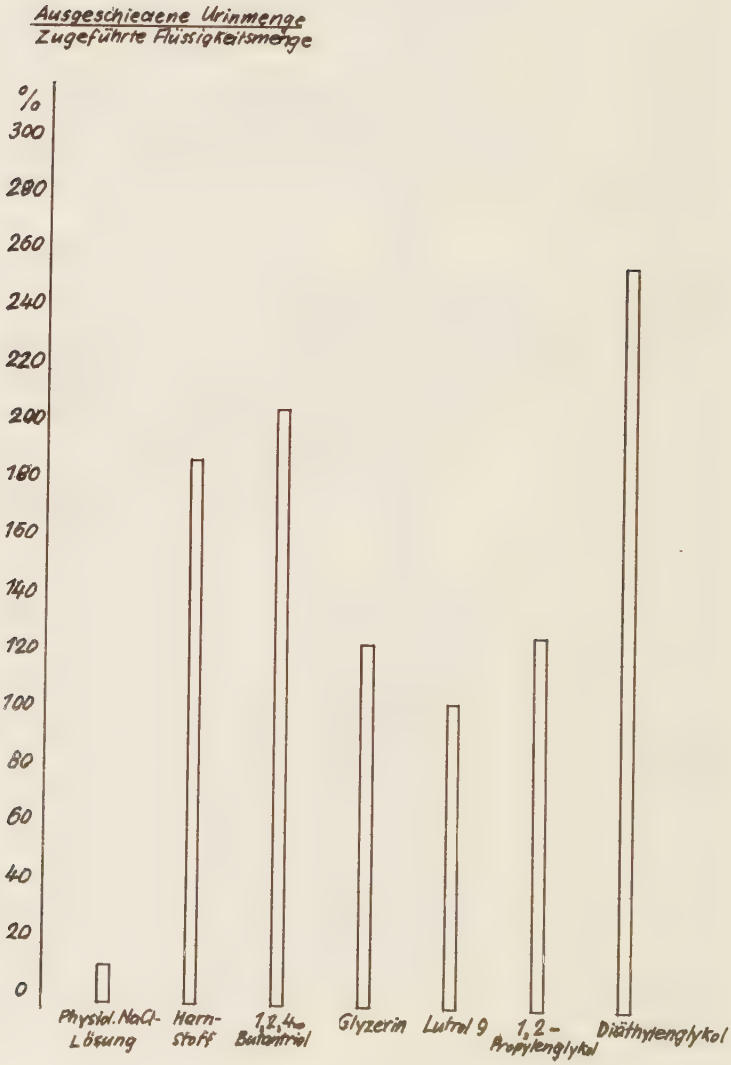
Nach Ablauf von einigen Tagen wurde der Versuch wiederholt.

Ergebnisse:

Substanz	Ausgeschiedene Urinmenge /Zugeführte Flüss.-Menge %		Chlorid-Konzentr. Milli-Mol %
Physiol. NaCl-Lösung	6.2 20.2	13.2+)	11.3-12.3
Harnstoff 70% Harnstoff 50%	184.2 194.0	189.1	9.9-10.7
1,2,4-Butantriol	195.2 218.1	206.7	6.9- 6.6 5.3- 4.8
Glyzerin	113.2 137.5	125.4	8.2- 9.7
Lutrol 9	98.4 112.2	105.3	15.1-16.2 15.6-17.3
1,2-Propylenglykol	111.0 145.0	128.0	8.6- 9.6 9.7-10.1
Diäthylenglykol	231.0 282.0	256.5	4.4- 4.5 5.9- 6.4

+) = Mittelwert

Diureseversuch Diagramm Nr 9



D. DISKUSSION

Für die toxikologische Beurteilung von 1,2,4-Butantriol und die Frage eines Ersatzes von Glyzerin durch diese Substanz liefern die vorliegenden Untersuchungen einige neue, aufschlussreiche Gesichtspunkte, die teilweise von den bisherigen Anschauungen (LOESER u.M., 3-11, 34-35, 42-43, 45, 54) abweichen. Sie sollen im folgenden anhand der einzelnen Versuchsreihen besprochen werden.

In den Fütterungsversuchen stellt sich die Verträglichkeit von 1,2,4-Butantriol verhältnismässig einheitlich dar. Die Substanzwirkung drückt sich am deutlichsten in den Gewichtskurven der Versuchsratten aus, die im Gegensatz zu den Kontroll- und Vergleichstieren eine konstante, teilweise erhebliche Beeinträchtigung des Wachstums erkennen lassen. Es muss in diesem Zusammenhang die Beobachtung hervorgehoben werden, dass der hemmende Effekt bei allen Substanzkonzentrationen nachzuweisen war. Wir haben es also keineswegs nur mit der Giftigkeit sehr hoher Dosen zu tun. Besonders klar kam die Butantriolwirkung nach alternierender Verabreichung der Versuchssubstanzen bei derselben Tiergruppe zur Geltung. Hierbei stellte sich während der Butantriolphasen ein prompter Wachstumsstillstand ein, nach Absetzen dieses Produktes stieg dagegen das Körpergewicht sofort wieder an.

Dass es nicht möglich ist, dieses abweichende Verhalten der Butantrioltiere durch eine geringere Futteraufnahme gegenüber den Kontroll- und Vergleichstieren zu erklären, geht aus den entsprechenden Diagrammen hervor. Es muss somit in der Wachstumshemmung die Folge einer spezifisch-toxischen Wirkung von 1,2,4-Butantriol gesehen werden. Als Beweis für die Existenz dieses Effektes lässt sich weiterhin die erheblich höhere Mortalität der Butantriolratten heranziehen, wie sie bereits kurze Zeit nach Ersatz von 5,0 und 20,0 % der Stärke-Burn-Diät durch 1,2,4-Butantriol festgestellt wurde. Auffallend ist die höhere Sterblichkeit der männlichen Tiere, eine Beobachtung, die in der Literatur bisher nicht beschrieben ist. Nicht zuletzt müssen die cyanotischen bzw. nekrotischen Schwanzveränderungen berücksichtigt werden, die nach Ersatz von 20,0% der Diät durch die Testsubstanz auftraten. Es handelt sich dabei keineswegs um einen Zufallsbefund, da die gleichen Symptome auch bei den

Trinkversuchen gesehen wurden, weshalb ich darauf unten ausführlicher eingehen werde.

Darüber hinaus war es allerdings nicht möglich, irgendwelche eindeutigen Organ- oder Blutveränderungen festzustellen, die als Ausdruck einer Butantriolwirkung betrachtet werden müssten. Es ist unwahrscheinlich, dass die gelegentlich nachgewiesene Albuminurie als Folge einer Nierenschädigung aufzufassen ist, da auch der Urin der Kontrollratten häufig eine schwach positive Eiweissreaktion gab (Verunreinigung des Urins mit Bakterien !).

Im Gegensatz zu 1,2,4-Butantriol erwies sich Glyzerin als praktisch ungiftig. Abgesehen von einer leichten Monozytose und einer Fettzunahme mässigen Grades in der Leber nach Ersatz von 10.0% der Diät durch Glyzerin, kam es im Verhalten dieser Tiergruppe zu keinerlei Abweichungen, die das physiologische Mass überschritten. Diese Feststellung stimmt mit den Ergebnissen ähnlicher Versuche überein, die von HOLCK (26), JOHNSON u.M. (30) und WHITLOCK u.M. (75) mit analogen Glyzerinkonzentrationen durchgeführt wurden und bei denen die Autoren ebenfalls eine ausgezeichnete Verträglichkeit der Substanz feststellen konnten. Beachtenswert sind an dieser Stelle die Angaben von JOHNSON u.M.(30) und WHITLOCK u.M. (75), wonach dem Glyzerin eine glykogenbildende Eigenschaft zukommt.

1,2-Propylenglykol hatte, wenn es 7.16% der Diät ersetzte, zwar den Tod einiger Tiere zur Folge, unterschied sich aber im übrigen in seiner Wirkung nicht von der des Glyzerins. Bezüglich gleichlautender Angaben in der Literatur sei auf die Arbeit von WHITLOCK u.M. (75) verwiesen. Eine erhöhte Glykogenbildung im Körper konnte auch nach Applikation dieser Verbindung festgestellt werden (HANZLIK u.M.,24; HUNT,29; SALTER u.M., 57).

In beiden Trinkversuchen waren analog zu den Fütterungsversuchen als charakteristische Symptome eine erhebliche Beeinträchtigung der Gewichtszunahme und eine sehr hohe Sterblichkeit der Butantrioltiere zu erkennen. Eine mangelhafte Futteraufnahme kommt als Erklärung für diese Wachstumshemmung auch hier nicht in Betracht. Da das männliche Geschlecht wie in den Fütterungsversuchen regelmässig stärker betroffen wurde, darf wohl im Rahmen der Toxikologie des 1,2,4-Butantriol eine Tendenz zur Geschlechtsspezifität in Erwägung gezogen werden.

Interessant sind in diesem Zusammenhang die pathologisch-anatomisch beobachteten Hodenveränderungen, die im zweiten Trinkversuch auftraten und hauptsächlich in atrophischen Vorgängen bestanden. Ob es sich dabei um physiologische Involutionsvorgänge bei den nicht mehr jungen Versuchstieren handelte oder ob die Befunde als Substanzwirkung zu deuten sind, lässt sich hier nicht entscheiden. Nimmt man die letztgenannte Möglichkeit an, so kann eine eventuelle Beeinflussung der Fertilität durch die anatomischen Hodenveränderungen diskutiert werden. Sie erscheint jedoch nach den Untersuchungen von MEYER (45) unwahrscheinlich, da die Autorin zeigen konnte, dass selbst hohe Dosen von 1,2,4-Butantriol keine Fertilitätsveränderungen bei Ratten bewirkten.

Einen Hinweis auf die Pathogenese der auch bei diesem Versuch beobachteten cyanotisch-nekrotisch-gangränösen Schwanzveränderungen liefert vielleicht die in einem Falle gelungene Feststellung von Gefässthrombosen in dem derartig veränderten Gewebe. Sollte diesem Befund Bedeutung beizumessen sein, so könnte er unter Umständen mit einer Bluteindickung und dadurch bedingten Zirkulationsstörung in den schon normalerweise schlechter durchbluteten Terminalstromgebieten (Schwanz, Extremitätenenden) in Zusammenhang gebracht werden. Eine solche Bluteindickung würde verständlich durch die starke diuretische Wirkung, die das 1,2,4-Butantriol entfaltet und die unten ausführlicher besprochen werden soll. Wegen der anatomischen Ähnlichkeit drängt sich jedoch andererseits der Vergleich mit den Gewebsveränderungen im Sinne des Ergotismus gangraenosus nach Secale-cornutum-Vergiftung auf. Bei dieser Deutung wären die beschriebenen Störungen wohl mehr auf spastische Gefässvorgänge zu beziehen. Weiterhin kann eine primär endothelschädigende Wirkung des 1,2,4-Butantriol in Frage kommen. Eine endgültige Klärung des Problems muss eingehenderen Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Die Darmwirksamkeit von 1,2,4-Butantriol äusserte sich in den regelmässig auftretenden Enteritiden, die mit Durchfällen verbunden waren. Es ist nicht ausgeschlossen, dass diese intestinalen Symptome durch die lokale Reizwirkung der Substanz oder deren hypothetische Abbauprodukte bedingt waren. In diesem Sinne sind wohl auch die in einem Falle gefundenen petechialen Magenblutungen zu interpretieren. Selbstverständlich kommen für die Entstehung der Diarrhöe auch andere Faktoren in Betracht, zum Beispiel eine gestörte Darmflora, eine einfache Gleitwirkung etc.

Der in einzelnen Fällen nachgewiesenen Zylindrurie entsprach die gelegentliche histologische Diagnose von Nephrosen. Mit einer gewissen nierenschädigenden Wirkung des 1,2,4-Butantriol muss demnach gerechnet werden. Daneben hat die Substanz wahrscheinlich auch einen leichten toxischen Effekt auf das Leberparenchym, worauf die vereinzelt gesehenen Lebernekrosen hindeuten. Diese Befunde sind besonders hervorzuheben, da KOPF u.M. (35) eine Veränderung der parenchymatösen Organe durch 1,2,4-Butantriol nicht beobachteten. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass besagte Autoren wesentlich geringere Dosen der Testsubstanz verabreichten.

Sehr interessant war die Feststellung des beschriebenen roten Farbstoffs im Urin der Butantriolratten, der, wie im zweiten Trinkversuch nachgewiesen werden konnte, erstmalig etwa einen Monat nach Substanzzusatz auftrat und dann konstant bis zum Absetzen des 1,2,4-Butantriol vorhanden war. Auf diesen Befund wird unten näher Bezug genommen.

Ein Anhalt für eine stärkere Schädigung des hämopoetischen Systems ergab sich bei den Butantriolratten nicht, da eine geringfügige Stabkernigenvermehrung auch nach Applikation der Vergleichssubstanzen gesehen wurde.

Abschliessend muss die auffallende Einheitlichkeit des toxischen Symptomenkomplexes hervorgehoben werden, der bei beiden Trinkversuchen beobachtet wurde. Dies zeigt einerseits, dass wir es dabei in der Tat mit einer spezifischen Butantriolwirkung zu tun haben, und andererseits, dass nicht erst Tagesdosen von 8.0 - 9.0 g/kg , sondern bereits tägliche Gaben von 5.0 g/kg zu den beschriebenen Reaktionen des Organismus führen.

Der Vergleich von 1,2,4-Butantriol mit den mehrwertigen Alkoholen Glyzerin, 1,2-Propylenglykol und Lutrol 9, der beim zweiten Trinkversuch wegen der gleichen Dosierung besonders leicht durchzuführen ist, zeigt die wesentlich bessere Verträglichkeit der letztgenannten Verbindungen.

Glyzerin war völlig untoxisch. Mit diesem Befund stehen die von BORNMANN (4,5,6) in einem analog angeordneten Versuch erhaltenen Ergebnisse in Einklang.

Lutrol 9 stand in seiner Wirkung dem Glyzerin sehr nahe. Die beobachteten

breiig-schlüpfrigen Stuhle waren wohl mehr der Ausdruck einer Gleitwirkung, die durch nicht resorbierte und mit dem Kot ausgeschiedene Substanz zustandekam, als die Folge pathologischer Darmvorgänge. Da sich histologisch keine Nierenveränderungen nachweisen liessen, darf die ganz selten diagnostizierte Zylindrurie höchstens mit passageren Nierenstörungen in Zusammenhang gebracht werden. Geringe Bedeutung ist schliesslich der Stabkernigenvermehrung der Lutroltiere beizumessen, da diese Veränderung zwanglos durch interkurrente Infekte zu erklären ist. SMYTH u.M. (67) führten mit PÄG.400 zwei Trinkversuche durch, die sich gut mit den von mir angestellten Untersuchungen vergleichen lassen. Ausser einer Erniedrigung der Nierengewichte konnten diese Forscher keinen Anhalt für eine toxische Wirkung erbringen.

Wie in den von HUNT (28), KESTEN u.M. (31) und SEIDENFELD u.M. (62) durchgeführten Experimenten erwies sich 1,2-Propylenglykol als ungiftig. Neben einer leichten Stabkernigenvermehrung im Blute, die wohl wie bei den Lutrolratten zu interpretieren ist, zeigte sich in einem Falle ein Magenwandabszess. Es ist fraglich, ob dieser mit der lokalen Reizwirkung des Produktes in Zusammenhang steht.

Von den bisher besprochenen Versuchen (Futterungs- und Trinkversuche) weichen die Sondierungsversuche in wesentlichen Punkten ab. Hier beeinflusste 1,2,4-Butantriol weder das Körpergewicht noch bewirkte es eine Erhöhung der Mortalität gegenüber den Vergleichstieren, so dass diesbezüglich keine Unterschiede zu der Wirkung von Glyzerin und Lutrol 9 herauszustellen sind. Zwar trat auch im Laufe des ersten Sondierungsversuchs im Harn der charakteristische rote Farbstoff auf, jedoch fehlten die bezeichnenden Schwanzveränderungen völlig. Der Urin unterschied sich im übrigen nicht von dem der Vergleichstiere, im Blutbild zeigte sich eine nicht ganz eindeutige Lymphozytenerhöhung. Die Darmwirkung von 1,2,4-Butantriol äusserte sich in der oben beschriebenen Weise. In einem Falle wurde auch hier die nierenschädigende Eigenschaft deutlich.

Im Vergleich dazu waren weder bei den Glyzerin- noch bei den Lutrol-Tieren irgendwelche toxischen Effekte zu erkennen, die beiden Substanzen zur Last gelegt werden könnten. Auf Grund der vorliegenden Versuche ist es somit nicht möglich, die Ergebnisse von MEYER (45) zu bestätigen, wonach bei langdauernder Sondierung von 5.0 g/kg kein Wir-

kungsunterschied zwischen 1,2,4-Butantriol und Glyzerin bestehen soll. Es zeigt sich jedoch, dass die Toxizität von 1,2,4-Butantriol auch bei Verwendung gleicher Dosen im Sondierungsversuch erheblich geringer ist als im Fütterungs- und Trinkversuch. Als Ursache für diese Differenzen kommt also in erster Linie die Applikationsart in Frage.

Trink- und Fütterungsversuche stellen insofern extreme Verabreichungsformen dar, als der Organismus durch die kontinuierliche Substanzzufuhr deren Wirkung dauernd ausgesetzt ist (BORNMANN, 4,5,6). Die rasche Eliminierung des zugeführten Produktes ist somit stark erschwert. Demgegenüber liegen die Verhältnisse wesentlich günstiger bei einer Substanzapplikation mittels Sonde. Zwar können bei der Sondierung die auf einmal zugeführten Dosen beträchtlich höher sein als bei den anderen Versuchsanordnungen, jedoch hat der Körper dann zwischen zwei Applikationen ausreichend Zeit zur Entgiftung.

Es darf also angenommen werden, dass der spezifisch-toxische Effekt von 1,2,4-Butantriol mehr über die kontinuierliche Wirkung kleiner Dosen als über den relativ kurzdauernden Einfluss grösserer Mengen zur Geltung kommt.

Die Untersuchung der dabei wirksamen Mechanismen wurde angeregt durch eine Mitteilung von BORNMANN (4,5,6), die sich auf Trink-und Sondierungsversuche mit Diäthylenglykol bezieht. Der Autor stellte fest, dass ähnlich wie in den vorliegenden Butantriolversuchen auch die Toxizität von Diäthylenglykol im Trinkversuch wesentlich höher war als bei chronischer Sondenapplikation. In eingehenden Untersuchungen war es BORNMANN möglich, diese Differenzen durch die sehr starke diuretische Wirkung von Diäthylenglykol zu erklären. Während nämlich die Sondierungstiere den nach der Substanzzufuhr regelmässig eintretenden Flüssigkeitsverlust sofort durch Aufnahme von Normalwasser kompensieren konnten, bestand diese Möglichkeit im Rahmen des Trinkversuches nicht. Hier kam es vielmehr notwendigerweise zu einer allmählichen Wasserverarmung des Körpers mit ihren katastrophalen Folgeerscheinungen.

Zur Klärung der Frage, ob bei 1,2,4-Butantriol ähnliche Verhältnisse gegeben sind, führte ich den beschriebenen Diureseversuch durch. Dabei zeigte sich, dass dem 1,2,4-Butantriol, wie auch BORNMANN u.M. (11) bei Applikation der gleichen Dosis feststellen konnten, in der Tat

ein erheblicher harntreibender Effekt eigen ist, der die diuretische Wirkung von Glyzerin, 1,2-Propylenglykol, Lutrol 9 und Harnstoff übertrifft und nur wenig hinter der des Diäthylenglykol zurückbleibt. Bezüglich des Mechanismus dieses Vorganges sei an die Arbeiten von RITTER (54) sowie BORNMANN u.M. (11) erinnert, die eine durch 1,2,4-Butantriol bedingte Hemmung der Rückresorption in den Nierentubuli wahrscheinlich machen konnten.

Aus dem zweiten Sondierungsversuch, bei dem vor allem der Einfluss der applizierten Substanzen auf die tägliche Flüssigkeitsaufnahme interessierte, ergab sich, dass die Butantriolratten wesentlich mehr Tee tranken als die Tiere der anderen Gruppen. In dieser Tatsache kann ebenfalls ein Anhalt für die wasserausschwemmende Wirkung von 1,2,4-Butantriol gesehen werden, die zu einem stärkeren Durstgefühl der Tiere führte. Es ist nach dem Gesagten also wahrscheinlich, dass in Analogie zum Diäthylenglykol die Giftigkeit des 1,2,4-Butantriol m i t bestimmt wird von seiner diuretischen Wirkung. Es würde aber sicher zu weit gehen, alle toxischen Effekte der Substanz auf diesen einen Faktor zurückführen zu wollen. Dagegen spricht allein schon die Tatsache, dass eine gewisse Giftwirkung des 1,2,4-Butantriol auch zu beobachten war, wenn die Wasserverluste durch ausreichende Flüssigkeitszufuhr wettgemacht werden konnten. Diese Voraussetzungen waren zum Beispiel in den Fütterungs- und Sondierungs-Versuchen sowie in der letzten Hälfte des zweiten Trinkversuchs gegeben.

Der Wirkungsmechanismus von 1,2,4-Butantriol ist somit als k o m p l e x zu bezeichnen und kann in seinen Einzelheiten erst durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

Einer gesonderten Besprechung bedarf der bei den verschiedenen Versuchen im Urin nachgewiesene rote Farbstoff. Obwohl es möglich war, eine Reihe seiner physikalisch-chemischen Eigenschaften aufzuzeigen und das Vorliegen von Hämoglobin bzw. Porphyrin auszuschliessen, konnte trotz Zuhilfenahme einschlägiger Literatur (HEILMEYER, 25; HOPPE-SEYLER-THIERFELDER, 27; MÜLLER-SEIFERT, 48; WEATHERALL, 73) eine Identifizierung nicht erfolgen. Es muss somit auch unentschieden bleiben, ob dieser Substanz im Rahmen der Toxikologie des 1,2,4-Butantriol eine Bedeutung zukommt. Am wahrscheinlichsten ist wohl, dass es sich um einen Abkömmling des Blutfarbstoffs handelt, doch muss der

Beweis dafur erst noch erbracht werden. Interessant ist in diesem Zusammenhang der beim ersten Trinkversuch in 1 Fall erhobene Befund eines starken Pigmentreichtums der Milz sowie die Mitteilung von HOLCK (26), der bei seinen Diäthylenglykolratten einen ebenfalls ungeklärten Farbstoff im Urin nachweisen konnte. Eine Analogie unserer Befunde zu dem von BORNMANN u.M. (10) nach subcutaner Butantriolapplikation beobachteten roten Urinfarbstoff besteht nicht, da die Autoren die von ihnen festgestellte Substanz eindeutig als Hämoglobin identifizieren konnten.

Bezüglich der Frage einer Verwendbarkeit von 1,2,4-Butantriol für orale Applikation beim Menschen komme ich auf Grund meiner Befunde zu folgendem Ergebnis:

1,2,4-Butantriol ist bei chronischer oraler Verabreichung höherer Dosen zweifellos wesentlich toxischer als die anderen mehrwertigen Alkohole Glyzerin, Lutrol 9 und 1,2-Propylenglykol. Die von LOESER u.M. beschriebene, dem Glyzerin entsprechende relative Ungiftigkeit trifft, allenfalls für die von den Autoren applizierten, verhältnismässig niedrigen Dosen zu. In höheren Mengen und über längere Zeiträume zugeführt entfaltet 1,2,4-Butantriol eine mehr oder minder ausgeprägte toxische Wirkung. Unter Hinweis auf die Fragestellung dieser Arbeit muss somit gesagt werden, dass 1,2,4-Butantriol in höherer Dosierung nicht als brauchbarer und ungefährlicher Ersatz für Glyzerin betrachtet werden kann. Dagegen ergibt sich aus den von mir durchgeführten Untersuchungen in Übereinstimmung mit der vorliegenden Literatur, dass Lutrol 9 und 1,2-Propylenglykol auch in höheren Dosen wohl wie Glyzerin appliziert werden können.

E. ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Toxizität von 1,2,4-Butantriol (BASF, Ludwigshafen am Rhein) bei chronischer oraler Applikation wurde in Fütterungs- (Dauer: 84-133 Tage), Trink- (Dauer: 233-308 Tage) und Sondierungsversuchen (Dauer: 34-293 Tage) studiert. Daneben fand mit dem gleichen Produkt ein Diureseversuch statt. Als Vergleichssubstanzen dienten Glyzerin DAB 6, 1,2-Propylenglykol (BASF) und Lutrol 9 (BASF) = Polyäthylenglykol 400 (USP XIV). Die Gesamtzahl der verwendeten Tiere betrug 602 Ratten.

2. In den Fütterungs- und Trinkversuchen führte 1,2,4-Butantriol zu einem toxischen Symptomenkomplex, der besonders durch Hemmung der Gewichtszunahme, Sterblichkeit der Versuchstiere, cyanotisch-nekrotische Schwanzveränderungen und das Auftreten eines roten Farbstoffs im Urin gekennzeichnet war. Im Vergleich dazu war Glyzerin völlig ungiftig. Auch nach Applikation von 1,2-Propylenglykol und Lutrol 9 kam es zu keinen eindeutigen toxischen Erscheinungen.

3. Im Sondierungsversuch war dagegen die Verträglichkeit von 1,2,4-Butantriol wesentlich besser, so dass sich die Substanz weniger von den Vergleichsprodukten unterschied. Gewisse Zeichen eines toxischen Effektes waren allerdings auch hier zu beobachten. Auf den möglichen Zusammenhang dieser Wirkungsdifferenz mit der diuretischen Eigenschaft von 1,2,4-Butantriol wurde hingewiesen.

4. In seiner diuretischen Wirkung übertraf 1,2,4-Butantriol Glyzerin, 1,2-Propylenglykol, Lutrol 9 und Harnstoff und blieb nur wenig hinter dem starken Diureticum Diäthylenglykol zurück. Es ist möglich, dass dieser Effekt eine gewisse Bedeutung für den Wirkungsmechanismus des 1,2,4-Butantriol besitzt, ohne dass jedoch dadurch alle toxischen Symptome erklärt werden können.

5. Es war möglich, einige physikalisch-chemischen Merkmale des im Harn nachgewiesenen roten Farbstoffs herauszuarbeiten. Sie reichten jedoch zu einer Identifizierung nicht aus.

6. 1,2,4-Butantriol darf in höherer Dosierung wegen der verhältnismässig hohen Toxizität nicht als ungefährlicher Ersatz für Glyzerin betrachtet werden. Dagegen können höhere Dosen von 1,2-Propylenglykol und Lutrol 9 wohl an Stelle von Glyzerin verwendet werden.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. Badische Anilin- und Sodafabrik (Ludwigshafen/Rh): Merkblatt über 1,2,4- Butantriol rein (Juli 1951)

2. Badische Anilin- und Sodafabrik (Ludwigshafen/Rh): Merkblatt über Lutrol 9 (1.Neubearbeitung, Juli 1953)

3. Bornmann, G.: Arzneim.-Forsch. 2, 122-124 (1952)

4. Bornmann, G.: Arzneim.-Forsch. 4, 643-646 (1954)

5. Bornmann, G.: Arzneim.-Forsch. 4, 710-715 (1954)

6. Bornmann, G.: Arzneim.-Forsch. 5, 38-42 (1955)

7. Bornmann, G.: Pharmazie 5, 423 (1950)

8. Bornmann, G.: Arch.exp.Path.Pharmakol. 216, 209 (1952)

9. Bornmann, G.: Arch.exp.Path.Pharmakol. 213, 114 (1951)

10. Bornmann, G., Loeser, A. u. Meyer, G.: Arch.exp.Path.Pharmakol. 210, 361 (1950)

11. Bornmann, G. u. Ritter, K.: Arch.exp.Path.Pharmakol. 219, 57-63 (1953)

12. Braun, H.A. a.Cartland, G.F.: J.amer.pharm.Assoc.sci.Ed.25, 746 (1936)

13. Brittinger, G.: Inaug.-Diss. Med.Fak. München 1958

14. Büsing u.Gruchmann: Arch.exp.Path.Pharmakol. 212, 251 (1951)

15. Carpenter, C. a. Shaffer, C.B.: J.amer.pharm.Assoc.sci.Ed.41, 27 (1952)

16. Dille, J.M.: J.amer.pharm.Assoc.sci.Ed.23, 202 (1934)

17. Doerr, W., Kraft, A. u. Rauschke, J.: Klin.Wschr. 1946/47, 749

18. Dotzauer, G.: Dtsch.med.Wschr. 1948, 22

19. Fischer,L., Kopf,R., Loeser,A. u. Meyer,G.:
Z.ges.exp.Med. 115,22 (1949)

20. Haag,H.B. a. Ambrose,A.M.:
J.Pharmacol.exp.Therap.59,93 (1937)

21. Hanzlik,P.J., Seidenfeld,M.A. a. Johnson,C.C.:
J.Pharmacol.exp.Therap. 41, 387 (1931)

22. Hanzlik, P.J.: Industr.engng.Chem.24,836-837 (1932)

23. Hanzlik,P.J., Newman,H.W., Winkle jr., W.van, Lehman ,A.J. a.Kennedy,N.K.:
J.Pharmacol.exp.Therap.67,101 (1939)

24. Hanzlik,P.J., Lehman,A.J., Winkle jr.,W.van, a.Kennedy,N.K.:
J.Pharmacol.exp.Therap. 67,114 (1939)

25. Heilmeyer,L.: Z.ges.exp.Med. 67,111 (1929)

26. Holck,H.G.O.: J.amer.med.Assoc.109,1517 (1937)

27. Hoppe-Seyler-Thierfelder:
Handbuch d.phys.u.path.-chem.Analyse
10.Auflage, Bd.5, S.181

28. Hunt, R.: Industr.engng.Chem. 24,361 (1932)

29. Hunt,R : Industr.engng.Chem. 24, 836-837 (1932)

30. Johnson,K., Carlson,A.J . a.Johnson,A.:
Amer.J.Physiol. 103,517 (1933)

31. Kesten,H D., Mulinos,M.G.a.Pomerantz,L.:
J.amer.med.Assoc.109,1509 (1937)

32. Kesten,H.D., Mulinos,M.G.a.Pomerantz,L.:
Arch.Path.(Amer.) 25,759 (1938)

33. Klieneberger,K.: Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere
2.Auflage, Leipzig 1927

34. Kopf,R., Loeser,A. u. Meyer,G.:
Z.ges.exp.Med. 116,87 (1950)

35. Kopf, R., Loeser, A. u. Meyer, G.:
Arch. exp. Path. Pharmakol. 212, 405 (1951)

36. Kuschinsky, G. u. Langecker, H.:
Biochem. Zschr. 1947, 318

37. Latven, A. R. a. Molitor, H.:
J. Pharmacol. exp. Therap. 65, 89 (1939)

38. Laug, E. P., Calvery, H. O., Morris, H. J. a. Woodard, G.:
J. industr. Hyg. Toxicol. 21, 173-201 (1939)

39. Lehman, A. J. a. Newman, H. W.:
J. Pharmacol. exp. Therap. 60, 312 (1937)

40. Lipschitz, W. L., Hadidian, Z. a. Kerpcsar, A.:
J. Pharmacol. exp. Therap. 79, 97-110 (1943)

41. Lipschitz, W. L., Hadidian, Z. a. Kerpcsar, A.:
J. Pharmacol. exp. Therap. 110, 27 (1954)

42. Loeser, A. u. Kleinsorg, H.:
Arch. exp. Path. Pharmakol. 211, 235 (1950)

43. Loeser, A.: Arch. exp. Path. Pharmakol. 218, 36-63 (1950)

44. Meyer, G.: Pharmazie 3, 27 (1948)

45. Meyer, G.: Seifen-Oele. Fett-Wachse 53, 88 (1951)

46. Meyer, G. u. Stürmer, E.:
Arch. internat. Pharmacodynamie 90, 193 (1952)

47. Miura, S.: Biochem. Zschr. 36, 25 (1911)

48. Müller-Seifert: Taschenbuch d. med.-klin. Diagnostik, 65. Aufl. München 1949

49. Petri, E.: Glyzerin. In: Henke-Lubarsch, Handbuch d. spez. path. Anatomie u. Histologie, Bd. 10, S. 409, Berlin 1930

50. Pharmacopeia of the United States of America (USP XIV)

51. Pohl, J.: Arch. exp. Path. Pharmakol. 37, 413 (1896)

52. Quadbeck, G.: Chemiker-Ztg. 74, 91-94 (1950)

53. Reppe, W.: Experientia V/3, 93-100 (1949)

54. Ritter, K.: Inaug.-Diss. Med.Fak. Münster 1953

55. Rodewald, W.: Arch.exp.Path.Pharmakol. 205, 437 (1948)

56. Rudney, H.: Arch.Biochem.29, 231 (1950)

57. Salter, W.T., Robb, P.D. a. Scharles, J.: J.Nutrition 9, 11-23 (1935)

58. Scholz, J.: Arch.Pharmazie 277, 145-163 (1939)

59. Scholz, J.: Klin.Wschr. 1950, 69

60. Schübel, K.: Arch.exp.Path.Pharmakol. 181, 132 (1936)

61. Schütz, E.: Unveröffentlichte Versuche

62. Seidenfeld, M.A. a. Hanzlik, P.J.: J.Pharmacol.exp.Therap. 44, 109 (1932)

63. Shaffer, C.B., Critchfield, F.H. a. Carpenter, C.P.: Amer.J.Physiol. 152, 93-99 (1948)

64. Shaffer, C.B., Critchfield, F.H. a. Nair III, J.H.: J.amer.pharm.Assoc.sci.Ed. 39, 340-344 (1950)

65. Sitzungsbericht Ausschuss 'Lebensmittelchemie': Zschr.f.Lebensm.-Unt. 90, 120-124 (1950)

66. Smyth jr., H.F., Carpenter, C.P. a. Shaffer, C.B.: J.amer.pharm.Assoc.sci.Ed. 34, 172 (1945)

67. Smyth jr., H.F., Carpenter, C.P. a. Weil, C.S.: J.amer.pharm.Assoc.sci.Ed. 39, 349-354 (1950)

68. Smyth jr., H.F., Carpenter, C.P. a. Weil, C.S: J.amer.pharm.Assoc.sci.Ed. 45, 27-30 (1955)

69. Snedecor: Statistical Methods, Iowa-Press

70. Ustinowitsch, N.: Pflügers Archiv 13, 453 (1876)

71. Vogel, M. a. MacGavack, Th.H.: J.Pharmacol.exp.Therap. 86, 120 (1946)

72. Wagner: Berichte d.dtsch.chem.Gesellschaft 27, 24-37 (1894)

73. Weatherall, M.: Pharmacol.Reviews 6, Nr.2 (1954)

74. Weatherby, J.H.a.Haag, H.B.: J.amer.pharm.Assoc.sci.Ed. 27, 466 (1938)

75. Whitlock, G.P., Guerrant, N.B.a.Dutcher, R.A.: Proc.Soc.exp.Biol.Med. 57, 124 (1944)

76. Winkle jr., W.van: J.Pharmacol.exp.Therap. 72, 344 (1941)

77. Wirth, D.: Grundlagen einer klin.Hämatologie d.Haustiere 2.Auflage, Wien-Innsbruck 1950

78. Ziegelmeyer: Handbuch d.Nährwertkontrolle, Tabellenband, Berlin 1946

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof.Dr.med.H. OETTEL, Leiter des Gewerbehygienisch-Pharmakologischen Instituts der Badischen Anilin- und Sodafabrik Ludwigshafen am Rhein, für die Überlassung des Themas und für seine wertvollen Anregungen bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit herzlich danken.

Auch danke ich Herrn Prof.Dr.med. R. HANSER, Mannheim, für die freundliche Beurteilung der histologischen Präparate sowie Herrn Dr.med.H. ZELLER vom Gewerbehygienisch-Pharmakologischen Institut der Badischen Anilin- und Sodafabrik für seine stets bereitwillige Beratung.

Nicht zuletzt gilt mein Dank Herrn Prof.Dr.Dr.A.W. FORST, Vorstand des Pharmakologischen Instituts der Universität München, für die freundliche Übernahme dieser Arbeit.

LEBENSLAUF

Ich, Maria Schlüter, wurde am 29. Januar 1928 als Tochter des Landwirts Josef Schlüter und seiner Ehefrau Mathilde geb. Leineweber in Lavesum bei Haltern i.W. geboren.
Nach achtjährigem Besuch der Volksschule trat ich 1942 in die Aufbauschule zu Coesfeld ein. 1944 wurde meine Ausbildung durch die Kriegsverhältnisse unterbrochen. 1946 wechselte ich an die Mädchenoberschule zu Recklinghausen über, wo ich 1949 die Reifeprüfung bestand.
Von 1949 bis 1950 absolvierte ich ein Studium generale am Leibniz-Kolleg der Universität Tübingen. An der gleichen Hochschule begann ich im Wintersemester 1950/51 das Studium der Medizin. Im 4. Fachsemester immatrikulierte ich mich an der Universität München. Hier bestand ich im Jahre 1953 die ärztliche Vorprüfung.
Während der ersten drei klinischen Semester studierte ich an der Universität Münster i.W.. Die letzten drei Semester verbrachte ich wieder an der Universität München, wo ich am 27.7.1956 die ärztliche Prüfung bestand.

Als Medizinalassistentin war ich vom 1.9.1956 - 31.12.1957 an der chirurgischen bzw. inneren Abteilung des Theresienkrankenhauses in Mannheim und vom 1.1.1958 - 15.5.1958 auf der inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses in Ebersberg bei München beschäftigt. Seit dem 16.5.1958 bin ich in gleicher Eigenschaft auf der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Gemeindekrankenhauses in Murnau (Oberbayern) tätig.